

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 255

Travail du Laboratoire de Médecine Expérimentale et de Bactériologie
de la Faculté de Médecine de Lyon

Etude expérimentale de l'Anaphylaxie digestive chez le cobaye

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
le 9 Juillet 1926

PAR

Bochko SPASSITCH

*Assistant étranger de Clinique médicale
et de Laboratoire de Médecine Expérimentale et de Bactériologie*

Né à Pirot (Serbie), le 10 Août 1897



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1926

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ANAPHYLAXIE
DIGESTIVE CHEZ LE COBAYE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 255

Travail du Laboratoire de Médecine Expérimentale et de Bactériologie
de la Faculté de Médecine de Lyon

Etude expérimentale de l'Anaphylaxie digestive chez le cobaye

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 9 Juillet 1926

PAR

Bochko SPASSITCH

*Assistant étranger de Clinique médicale
et de Laboratoire de Médecine Expérimentale et de Bactériologie*

Né à Pirot (Serbie), le 10 Août 1897



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1926

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. H. HUGOUNENQ.
 Doyen M. J. LEPINE.
 Assesseur M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	GLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	MARTIN (Etienne)
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	PIC
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGE DE COURS COMPLEMENTAIRE

Stomatologie TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
TIEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIERY	ROCHAIX		NOEL
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ARLOING, président ; CADE, assesseur

THÉVENOT Lucien et ROUBIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A MA MÈRE

Sa vie entière n'est qu'un sacrifice. Sa bonté et son dévouement pour moi ne connaissent pas de bornes. Elle me protégeait tout petit et encore aujourd'hui, si je suis en détresse, c'est dans son amitié que je trouverai le refuge suprême. Elle m'a appris à travailler et m'a communiqué les sentiments du devoir. Si j'ai quelque chose de bon, je le tiens d'Elle. Et si j'arrive à faire du bien, c'est encore à Elle que je le devrai. Qu'elle trouve dans l'hommage de ce modeste travail la bien faible expression de ma piété filiale.

A MES GRANDS-PARENTS

Leur affection et leur bonté m'ont fait la vie douce et, grâce à Eux, je n'ai pas senti l'amertume d'être orphelin. Ils m'ont toujours considéré comme leur propre fils. Mon enfance s'est écoulée gaiement dans Leur foyer, ce que je ne saurai jamais oublier.

Ils m'ont toujours entouré de soins attentifs et m'ont prodigué des bons conseils. Puis-je dans ma vie poursuivre l'exemple de bonté et de labeur qu'ils m'ont enseigné. Je Leur dédie ce travail et désire ardemment égayer Leur vieillesse et Leur rendre de mon mieux les bienfaits que je Leur dois.

A LA MÉMOIRE DE MON CHER ONCLE,
MONSIEUR B. POPOVITCH

*Professeur du Lycée, Officier de Réserve
Tombé au Champ d'Honneur*

Disparu trop tôt pour me voir devenir homme. Je pense pieusement à Lui aujourd'hui. Il m'a tenu lieu de frère aîné et a guidé mes premiers pas dans mes études.

Son image restera à jamais fidèlement dans mon cœur.

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE TRÈS REGRETTÉ
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER

*Médecin honoraire des Hôpitaux
Professeur Honoraire de Clinique Médicale
Membre associé de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre de Saint-Sava*

Son souvenir restera ineffaçable dans ma mémoire. C'est de Lui que j'ai reçu l'enseignement médical. Il m'a fait le grand honneur de me prendre dans Sa clinique comme assistant. Je Lui dédie ce travail en pieux témoignage de ma profonde gratitude.

A MON CHER MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. ARLOING

*Professeur de Médecine Expérimentale et de Bactériologie
Correspondant National de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Si j'ai pu mener à bonne fin ce travail, je Vous le dois. Vous avez dépensé sans compter Vos bons conseils et Vous m'avez donné toutes facilités de travail dans Votre Laboratoire pour l'exécution de mes recherches. Toujours, Vous m'avez porté un bienveillant intérêt. Vous m'avez grandement honoré en m'admettant dans Votre Laboratoire comme assistant. Vous m'avez initié dans la Médecine Expérimentale et la Bactériologie. Grâce à Votre amabilité extrême, j'ai pu poursuivre des travaux sous Votre protection éclairée et en m'appuyant sur Votre autorité et Votre grande compétence.

Je suis bien heureux, Cher Maître, de Vous dédier ce travail que Vous m'avez inspiré. Je n'ai pu trouver des mots assez clairs ni suffisants pour Vous exprimer les sentiments de respect et de reconnaissance que je ressens pour Vous. Je Vous remercie vivement et sincèrement pour tout le bien que Vous m'avez fait. Vous avez bien voulu accepter de présider ma thèse et cet honneur m'inspire encore plus de gratitude.

TRAVAUX DU MÊME AUTEUR

BOCCA, MILHAUD et SPASSITCH. — « Etude comparée de quelques épreuves d'Insuffisance Hépatique ». *Le Journal de Médecine de Lyon*, N° 73, du 20 janvier 1923, page 45.

ARLOING (F.) et SPASSITCH (B.). — « Choc hémoclasique digestif et figure d'Arneth; Variations et rapports avec la leucopénie et la pression artérielle. » *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, Tome XC, page 495, 1924.

ARLOING (F.), LANGERON (L.) et SPASSITCH (B.). — « Réalisation d'un choc protéique direct par la voie digestive, en dehors de la sensibilisation anaphylactique. » *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, Tome XC, page 1243, 1924.

ARLOING (F.), LANGERON (L.) et SPASSITCH (B.). — « Reproduction expérimentale de l'anaphylaxie digestive à l'aide de diverses protéines animales. Ses particularités. » *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, tome XC, page 1245, 1924.

ARLOING (F.), LANGERON (L.) et SPASSITCH (B.). — « Anaphylaxie digestive expérimentale du cobaye par des produits de digestion de légumineuses et par des mélanges de diverses peptones animales. » *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, tome XC, page 1433, 1924.

ARLOING (F.), LANGERON (L.) et SPASSITCH (B.). — « Désensibilisation dans l'anaphylaxie digestive expérimentale du cobaye. Son mécanisme: skeptophylaxie ou désanaphylaxie vraie. » *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, tome XCI, page 70, 1924.

ARLOING (F.), NOEL (R.), MARTIN (J.-F.) et SPASSITCH (B.). — « Etude histologique du foie et de l'intestin dans l'anaphylaxie digestive expérimentale du cobaye. » *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, tome XCIII, page 528, 1925.

ARLOING (F.), LANGERON (L.) et SPASSITCH (B.). — « Résistance à l'intoxication strychnique de cobayes arrivés à différents stades de l'anaphylaxie digestive (Variations de la fonction antitoxique générale et spécialement de la fonction antitoxique du foie). » *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, tome XCIV, page 47, 1925.

ARLOING (F.), LANGERON (L.) et SPASSITCH (B.). — « Variations de la fonction défensive générale et spécialement de la fonction antitoxique du foie dans l'intoxication à la strychnine sous certaines influences dans l'anaphylaxie digestive chronique récente du cobaye. » *Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie*, tome XCIV, page 49, 1925.

ARLOING (F.), LANGERON (L.) et SPASSITCH (B.). — « Etude expérimentale de l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie digestives. » *Le Journal de Médecine de Lyon* N° 148, du 5 mars 1926, page 113.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ANAPHYLAXIE DIGESTIVE CHEZ LE COBAYE

AVANT - PROPOS

Arrivé à la fin de mes études et avant de rentrer dans ma patrie, je me fais un devoir et un plaisir d'exprimer toute ma gratitude à mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Lyon. Aussi savants que dévoués, ils m'ont prodigué durant mes études leurs conseils et leurs leçons; qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de mes remerciements très sincères.

Je prie tout particulièrement M. le Professeur F. Arloing d'agréer l'hommage de ma vive reconnaissance et l'assurance de mon profond respect. J'ai travaillé longtemps dans son laboratoire. D'ailleurs, c'est là que j'ai été initié à la méthode expérimentale et à la bactériologie. Son accueil toujours aimable, ses bons conseils, ses encouragements ne m'ont jamais manqués. Mon Maître me traitait toujours en collaborateur et oubliait volontairement la distance du professeur à l'élève. Il me fit le grand honneur de me prendre comme son assistant. Il m'a protégé toujours et je lui dois infiniment de reconnaissance pour tous les biens qu'il m'a prodigués.

Aujourd'hui encore, il me fait l'honneur de présider ma thèse. Cet événement réjouit d'habitude, car il marque le commencement d'une vie nouvelle qui s'ouvre devant nous. Pourtant, chez moi personnellement, il n'est pas tant réjouissant. J'ai déjà connu l'affreux déchirement au moment où il faut abandonner les siens. En 1915, la guerre m'a arraché à ma famille et m'a fait abandonner mon foyer. A cette occasion, j'ai senti toute la douleur du départ. Toutefois, en ce moment, je me séparais de tout ce qui m'était cher, parce que, avant tout, j'ai voulu sauvegarder ma liberté et échapper à l'ennemi. Aujourd'hui, il n'en est pas de même. Bientôt, je vais partir loin et abandonner ce milieu si hospitalier où j'ai vécu comme dans ma famille. En effet, nous avons le droit d'avoir une famille spirituelle. Et tant que j'étais au laboratoire de mon Maître, j'avais cette sensation agréable. Ses collaborateurs ont toujours été aimables envers moi. Je remercie vivement M. Thévenot, Professeur agrégé, et M. Dufourt, Médecin des Hôpitaux et Chef des Travaux Pratiques de Bactériologie. Je tiens à remercier plus particulièrement M. L. Langeron, Médecin des Hôpitaux et Préparateur de notre Laboratoire. Il m'a toujours aidé dans mon travail et n'a pas hésité à me donner des conseils et à me faire éviter des erreurs grâce à ses connaissances étendues.

Depuis le début, jusqu'à la fin de mes études, j'ai été attaché à la Clinique de M. le Professeur J. Teissier. C'est spontanément que je me suis porté là. La bonté et l'enseignement clair de ce Maître m'ont

toujours attiré. Finalement, il m'a pris dans sa clinique et m'a fait le grand honneur de me nommer son assistant, ce dont je suis fier. Là aussi, j'ai poursuivi des travaux au Laboratoire de la Clinique, pendant deux ans. Je me faisais une joie d'aller lui présenter ma thèse et de voir son sourire bienveillant encore une fois. Mais la mort atroce a fait son œuvre et l'autre jour je suis allé à la Chapelle de l'Hôtel-Dieu jeter de l'eau bénite sur son cercueil. Quelle cruelle déception ! Je n'oublierai jamais son visage et sa douce parole quand il nous faisait des remontrances si l'on s'était trompé. Dans sa clinique, j'ai vécu deux ans peut-être les plus agréables de ma vie. C'était un milieu de labeur consciencieux et de vie scientifique intense. Que MM. les Docteurs J.-F. Martin et Bocca, Chefs de Clinique alors, et Milhaud, Moniteur de Clinique, ainsi que Chambon, Chef de Laboratoire, croient que je me rappellerai toujours leur amitié.

Je remercie encore vivement M. le Professeur agrégé Noël et M. le Docteur J.-F. Martin, Préparateur au Laboratoire d'Anatomie Pathologique, d'avoir bien voulu me prêter leur concours et leur compétence en examinant au point de vue histologique les pièces que je leur soumettais.

Nous devons remercier pour sa générosité la Maison Hoffmann-Laroche qui a bien voulu se charger de nous fournir toutes les peptones nécessaires à notre expérimentation. Elle a consenti ces sacrifices matériels dans le but purement désintéressé de rendre service à la recherche scientifique. Elle nous a gracieusement fourni tous les détails et tous les rensei-

gnements utiles au sujet de ces préparations qui sortaient de ses laboratoires de chimie. Nous remercions le personnel du département scientifique de cette Maison qui a assumé un surcroît de travail pour faire des analyses que nous leur demandions. C'est grâce à leur dévouement que nous pouvons présenter un tableau comportant l'analyse aussi consciencieuse que parfaite des peptones qu'il nous a préparées.

INTRODUCTION

La première communication de M. le Professeur Richet sur l'anaphylaxie ne date que de 1902. Cette question a fait beaucoup de chemin et a suscité un nombre considérable de travaux depuis. Combien de discussions a-t-elle soulevées? On a reculé de plus en plus les limites du problème, mais actuellement encore, nous n'en avons pas la solution définitive. C'est un sujet d'études passionnant. Nous avons désiré y apporter notre contribution personnelle. Sur l'instigation de notre Maître, M. le Professeur F. Arloing, nous avons poursuivi dans son Laboratoire, pendant deux ans, des recherches sur une forme particulière de l'anaphylaxie : l'anaphylaxie digestive. Aujourd'hui, dans ce travail, nous exposons les résultats de nos expériences. Même ainsi limité, le sujet est trop vaste et nous n'avons pas la sotte prétention de l'avoir entièrement fouillé ni d'apporter une réponse décisive et définitive aux questions qu'il pose.

L'anaphylaxie digestive, dans le grand domaine de l'anaphylaxie, est celle qui touche de plus près à la médecine. En réalité, ces accidents curieux d'ordre

alimentaire qui étaient inexplicables autrefois et qu'on étiquetait « intolérance », « idiosyncrasie », nous apparaissent aujourd'hui infiniment plus simples grâce à la notion nouvelle d'anaphylaxie digestive. Nous mêmes en avons souffert autrefois et ceci est pour quelque chose dans notre décision d'étudier ce sujet. Nous avons laissé délibérément de côté le côté clinique de la question. D'abord, les observations certaines d'anaphylaxie digestive ne sont pas excessivement nombreuses. Ensuite, sur le terrain clinique, on est forcément limité dans l'investigation expérimentale. Il n'est point permis de tenter sur l'homme ce qu'on peut pratiquer aisément sur l'animal. Puis, l'étude expérimentale permettant de créer de toutes pièces cet état si curieux, offre toutes les possibilités d'envisager les différentes questions qui s'y rattachent. Enfin, comme le dit si bien M. le Professeur Richet dans l'avant-propos du livre « *L'Anaphylaxie alimentaire* », par Guy Laroche, Ch. Richet fils et F. Saint-Girons : « Et, comme la nature protège admirablement ses enfants, les albuminoïdes introduits dans le tube digestif subissent des transformations chimiques profondes qui les rendent inoffensifs. De sorte que l'anaphylaxie alimentaire, c'est-à-dire la pénétration d'albumines non transformées, est l'exception. » Et plus loin : « Les cas d'anaphylaxie qu'on observe sont dus plutôt à une absence d'immunité qu'à une anaphylaxie véritable. »

Pour toutes ces raisons, nous nous sommes résolu à poursuivre nos recherches uniquement sur le terrain expérimental. Le problème est déjà complexe et exige

de nombreuses expériences. Aussi, nous nous sommes bornés exclusivement à étudier l'anaphylaxie digestive en elle-même, car nous ne voulons et ne pouvons aborder et traiter le problème de l'anaphylaxie en général. Au cours de notre travail, nous ne ferons aucune allusion à la pathogénie générale de l'anaphylaxie, ni à son mécanisme. Ceux qu'intéresse la question n'ont qu'à consulter les grands ouvrages de MM. Richet, Besredka, Arthus, Kopaczewski, Lumière, Widai, etc., pour ne citer que des auteurs français.

Nous partagerons notre travail en trois parties : la première passera en revue les travaux expérimentaux antérieurs et délimitera le sujet; la deuxième exposera en détail nos recherches personnelles et enfin, la troisième s'efforcera de dégager les notions générales qui résultent de nos expériences et d'interpréter les phénomènes que nous avons observés.

En terminant, nous faisons appel à l'indulgence de nos juges et de nos lecteurs. Nous sommes sans illusion sur les défauts de notre travail. L'ayant laissé expressément incomplet, nous avons l'intention de reprendre un jour prochain ce même sujet et de le traiter d'une façon bien plus large. Sans nul doute, nous avons fait des omissions involontaires et nous prions les auteurs dont l'amour-propre serait touché, de nous excuser, car nous espérons bien pouvoir leur rendre justice.

De même, pour le moment, nous avons traité le côté bibliographique un peu sommairement. Il est presque impossible de réunir et surtout de retrouver tous les textes originaux que l'on a besoin de consulter. Cer-

tains ouvrages sont épuisés ou même introuvables dans les bibliothèques personnelles des auteurs. Ceci nous est arrivé pour le rapport de M. le Professeur Richet au Congrès International de Médecine de Londres. Ce travail fort documenté et exposant très clairement la question est cité, vu son importance, par tous les auteurs qui ont abordé à un titre ou à un autre, l'anaphylaxie digestive. N'ayant pu le trouver dans les bibliothèques lyonnaises, nous avons écrit à M. Richet lui-même et dans sa réponse, il nous exprimait ses regrets de ne pouvoir nous prêter son mémoire, ne l'ayant pas lui-même.

PREMIÈRE PARTIE

Définition et Historique

« Sous le nom d'anaphylaxie alimentaire, on désigne l'ensemble des accidents provoqués par l'ingestion seconde de substances saines et normalement bien tolérées, alors que la première ou les premières ingestions de cette substance n'avaient pas déterminé d'accidents. » Dans le beau livre sur l'anaphylaxie alimentaire de MM. Laroche, Richet fils et Saint-Girons, on trouve cette définition. Est-elle exacte? Oui et non, car tout en contenant une grande part de vérités, elle présente quelques lacunes.

D'abord le terme « alimentaire ». Ce qui importe, ce n'est pas la substance qui provoque l'anaphylaxie, mais plutôt sa voie d'introduction. Nous adoptons le terme « digestive » car il spécifie nettement que la sensibilisation comme le déchaînement se font toujours par la voie digestive. Par contre, le terme précédent ne lie pas forcément le choc anaphylactique à

une ingestion seconde, tout en indiquant que la pénétration s'est faite par la voie digestive.

En second lieu, les limites déterminées par cette définition nous paraissent devoir être un peu élargies. Nous verrons, au cours de nos expériences, qu'il est possible de déclancher un choc par la première ingestion d'une substance albuminoïde (choc primaire) qui est semblable à ceux qu'occasionne l'injection primaire d'une protéine quelconque.

Nous proposons donc la définition suivante : *L'ensemble des phénomènes de choc (choc anaphylactique vrai ou choc primaire) réalisés par l'introduction digestive en première ou en seconde ingestion de substances inoffensives dans les conditions habituelles.* Au cours de ce travail, nous écrirons souvent : anaphylaxie digestive, choc digestif, sensibilité ou choc primaire, sensibilité acquise ou secondaire, choc anaphylactique vrai pour désigner diverses modalités du phénomène.

Actuellement, l'existence de l'anaphylaxie digestive est suffisamment démontrée et solidement établie par des faits cliniques et sur des bases expérimentales. Une seule opinion discordante est soutenue par M. Lumière qui émet quelques doutes sur la possibilité d'une sensibilisation digestive. La grande majorité des auteurs est d'un avis contraire.

Ce n'est que quelques années après la découverte des phénomènes anaphylactiques qu'on a pensé qu'on pouvait réaliser l'anaphylaxie par la voie digestive. Les premières tentatives ont échoué et c'est en 1906 seulement que Rosenau et Anderson affirment avoir

réalisé avec du sérum équin et sur le cobaye l'anaphylaxie digestive. Depuis, les recherches se sont multipliées. Aujourd'hui, nous pouvons faire état de nombreuses observations cliniques positives et de nombreux travaux de laboratoire sur ce sujet. Nous ne nous occuperons que de ces derniers. Rosenau et Anderson arrivent les premiers à sensibiliser des cobayes en les nourrissant avec de la viande de bœuf ou du sérum de cheval qu'ils introduisaient par une sonde dans l'estomac. Ils insistent déjà sur la nécessité de répéter le repas pour obtenir une bonne sensibilisation. Ils réalisent le choc par injection intra-cardiaque sérique. Leurs cobayes restaient sensibles durant une année. Un peu plus tard, M. Chiray, en faisant des expériences dans un autre but, constate que les grosses doses de blanc d'œuf ingérées par la bouche provoquent de l'albuminurie chez le lapin et le chien. Il gava trois lapins par sonde gastrique et ceux-ci, après avoir reçu 80 centimètres cubes de blanc d'œuf en trois séances succombent. Par la voie rectale, il administre aux lapins la même albumine; à la dose de 40 cc., les cas mortels commencent à se produire. Par contre, s'il ajoute de la trypsine à l'ovalbumine, il n'y a pas d'accident. Il constate donc déjà que la voie rectale est supérieure à la voie gastrique grâce à l'absence de ferments digestifs. L'ovalbumine injectée ou ingérée passe dans l'urine, mais pour y arriver, elle a dû passer par le sang. En cas d'ingestion, on trouve l'albumine étrangère dans la veine porte comme dans la circulation générale. Donc, le foie ne l'arrête pas. L'auteur admet que si les albu-

mines naturelles peuvent traverser la muqueuse intestinale, c'est qu'elles n'ont pas été élaborées par des ferments digestifs. La qualité et la quantité de l'albumine ingérée doivent entrer en considération ainsi que l'état physiologique du tube digestif. La nocivité de ces produits non élaborés l'emporte sur celle des produits toxiques de la digestion. Bien que ce travail n'ait pas été fait précisément pour étudier l'anaphylaxie digestive, nous le mentionnons parce que plus tard ces notions nous seront utiles.

MM. Arthus et Besredka ont essayé sans succès de créer par la voie digestive l'anaphylaxie lactique. En 1909, M. Besredka se sert de la voie digestive pour désensibiliser ses cobayes préparés par la voie parentérale. Il débarrasse le rectum au moyen d'un lavement glycéринé, puis y introduit à la seringue une dilution de sérum en NaCl physiologique. Après 12 à 24 heures, on peut éprouver au sérum ces cobayes par voie sous-durale sans voir se produire d'accident.

M. Nobécourt sensibilise des lapins au blanc d'œuf. Il pratique des injections rectales ou intestinales à des intervalles de 3, 7, 10 et 15 jours. Après 3 semaines de repos environ, il les éprouve. La mortalité parmi les choqués est assez grande. L'auteur s'est servi de la sonde qui peut provoquer des éraillures de la muqueuse.

Mlle Bouteil consacre sa thèse à l'étude des voies d'introduction des substances anaphylactisantes. Cette thèse est intéressante et comprend une revue de tous les travaux faits jusqu'à ce jour. De l'exposé de ces travaux, on voit que la majorité des auteurs déclare

que la voie digestive ne se prête pas à la sensibilisation. Elle-même injecte après laparotomie de la congestine ou de l'ovalbumine dans l'estomac. Chez le chien et le lapin, elle n'obtient pas d'anaphylaxie. De même pour l'intestin. Si elle pousse l'injection par la voie des veines mésentériques ou de la veine porte, elle obtient l'anaphylaxie. De plus, elle cite quelques cas cliniques où la sensibilisation a été obtenue par voie digestive (cas de Lesné, d'Hutinel). Somme toute, elle réalise de l'anaphylaxie parentérale.

MM. Lesné et Dreyfus font une série de travaux sur l'anaphylaxie digestive. Ils échouent dans leurs tentatives au lait et au sérum chez le cobaye par la bouche ou par le rectum. De même chez le lapin pour le blanc d'œuf. Ils injectent dans l'estomac ou l'intestin après laparotomie de l'actinocongestine. Ces auteurs nient l'action du foie et de l'intestin : une macération de foie ou d'intestin avec l'antigène à l'étuve ne rend pas cette substance inactive pour déclencher le choc. Ils croient probable que le suc digestif transforme très profondément les albumines et les rend ainsi inaptes à créer l'anaphylaxie.

L. Barnathan, dans sa thèse sur l'anaphylaxie alimentaire, expose ses propres expériences. Il insiste sur le rôle des lésions du tube digestif. Son travail se base surtout sur les arguments et les preuves cliniques. Il procède par la même technique que les auteurs cités : après laparotomie, il injecte soit dans l'estomac, soit dans l'intestin grêle, les substances anaphylactisantes et il les éprouve par injection intra-

veineuse. Il expérimente sur le chien la congestine et sur le lapin le blanc d'œuf. Il a échoué par la voie stomacale et intestinale. Par contre, il a réussi au cas du gros intestin. Pour montrer l'action des sucs digestifs, il fait digérer artificiellement les antigènes choquants et trouve que les antigènes digérés ne provoquent pas d'accident en injections intra-veineuses tandis que l'antigène non digéré tue l'animal. Il conclut que la voie digestive n'est pas commode pour créer l'anaphylaxie et dit que ce n'est pas la paroi intestinale qui l'empêche, mais bien le suc digestif.

Puis, M. Richet présente des notes à la Société de Biologie où il consigne les résultats obtenus avec la crépitine chez les chiens. Ces animaux, en ingérant la crépitine, deviennent sensibles à l'injection secondaire intra-veineuse de cette substance et même il a pu déchaîner le choc par voie digestive chez des chiens préparés à la crépitine par injection.

G. Laroche, Richet fils et F. Saint-Girons font absorber aux cobayes, pendant 5 à 14 jours, une pâtée de pain trempée de lait. Ils pratiquent immédiatement une épreuve anaphylactique par injection intra-péritonéale ou cérébrale. Ils obtiennent des résultats positifs. D'après eux, l'anaphylaxie est précoce et fréquente. Ils n'ont jamais eu d'accidents mortels. La mortalité au cours de la préparation est notable : 20 % d'animaux sont morts pendant la deuxième semaine de ce régime. Ils font des expériences combinées en se servant de lait cru et de lait cuit. Lait cru en préparation et en déchaînement donne dans une série de bons résultats dès le cinquième jour;

dans les deux autres séries, la plupart des animaux restent indifférents. Le lait cru en préparation et lait cuit pour le choc donnent des résultats favorables. S'ils donnaient du lait cuit pendant la préparation et déchaînaient le choc par le lait cru, ils n'obtenaient que des échecs. Enfin, dans les épreuves lait cuit-lait cuit, le choc se déclanche. Ils n'ont pu obtenir l'anaphylaxie passive ni l'anaphylaxie in vitro avec le sérum des animaux sensibilisés.

Pour eux, le tube digestif constitue une barrière suffisante pour empêcher les albumines hétérogènes de passer dans le sang et créer l'anaphylaxie. Pour que celle-ci se produise, il faut soit que les ferments digestifs fassent défaut ou qu'il y ait un excès d'albumine ingérée. Le régime auquel étaient soumis leurs animaux est brutal : un cobaye absorbe environ 100 grammes de lait par jour et ceci selon les séries pendant 5 à 114 jours. Le choc suit immédiatement la sensibilisation; il est donc bien difficile de savoir s'il y a eu incubation. Et puis, ils déchainent le choc par la voie sous-durale. On connaît d'autre part que le lait (Martin et Pettit), au bout de quelques semaines d'ingestion buccale, peut créer de grosses lésions hépatiques; en effet, les auteurs ont constaté que leurs animaux avaient de l'albuminurie avec hématuries.

E. Lesné et L. Dreyfus, en 1912, tirent les conclusions suivantes de leurs travaux. En injectant des albumines dans l'estomac et dans l'intestin grêle, on ne peut pas provoquer l'anaphylaxie. Au contraire, en injectant dans l'intestin grêle une toxalbumine (congestine) et pour toutes les albumines par le gros

intestin, on a toujours l'anaphylaxie. Ils expliquent cette différence locale par l'action des ferments digestifs.

G. Laroche, Richet fils et Saint-Girons, également en 1912, à propos de leur communication au Congrès de Médecine sur l'anaphylaxie alimentaire aux œufs, publient une revue générale des travaux antérieurs. Ils préparent des cobayes avec des œufs frais. Ils donnent depuis un quart d'œuf jusqu'à près de deux œufs par cobaye et par jour. Ils ont eu jusqu'à 50 % de cas mortels avec ce régime. Ils pratiquent le choc du douzième au trentième jour par injection soit cérébrale, soit intra-péritonéale, avec des résultats très variables. Par exemple sur 20 cobayes du lot nourris avec un œuf par jour et par bête, 14 n'ont aucunement réagi à l'injection intra-péritonéale d'un centimètre cube de blanc d'œuf. Ils citent ces résultats : 50 % de réussite avec le lait et 25 % avec les œufs. Ils insistent que pour déterminer l'anaphylaxie il faut plutôt l'indigestion que l'ingestion et qu'il faut un trouble de la perméabilité intestinale (action des purgatifs violents). A la même époque, Wells et Osborn ont réalisé l'anaphylaxie digestive aux substances végétales.

M. Richet a présenté, au Congrès de Londres (1913), un rapport sur ce sujet, mais il est introuvable. L'anaphylaxie digestive était déjà consacrée depuis ces travaux. MM. Castaigne et Gouraud, Lesné et Dreyfus ont traité cette question dans plusieurs articles. Enfin, en 1919, la monographie de MM. Laroche, Richet fils et Saint-Girons a exposé magistralement l'état contemporain de la question.

En résumé, de tous ces travaux, on peut tirer les idées générales suivantes : beaucoup d'auteurs cités ne se sont servi de la voie digestive qu'incomplètement. Par exemple, l'injection intra-gastrique ou intestinale après laparotomie n'a qu'une vague parenté avec la voie digestive normale. De plus, à l'occasion de l'injection l'antigène a pu être absorbé au niveau de la perforation. De même certains auteurs qui se sont servi de la sonde soit gastrique, soit rectale, ne se sont pas mis à l'abri de l'injection parentérale. Les érosions de la muqueuse digestive provoquées par le passage de la sonde ne créent-elles pas des bonnes conditions pour une absorption directe. Enfin, le plus grand reproche qu'on puisse leur faire, c'est que presque tous ont déclanché le choc par injection, tantôt cérébrale, tantôt péritonéale, tantôt cardiaque. Somme toute, ils se sont tous plus ou moins éloignés des conditions physiologiques normales. Tous insistent sur la nécessité des doses massives qui parfois sont réellement énormes et provoquent plutôt une intoxication brutale. Certains ont éprouvé les animaux pendant la préparation elle-même et le facteur si important qu'est l'incubation n'existe pour ainsi dire pas. Tous expliquent les échecs par le défaut de passage des molécules protéiques encore insuffisamment dégradées. Le rôle du suc digestif est toujours traité au premier plan, et ce n'est qu'en seconde ligne qu'on considère le rôle de l'état de la paroi digestive.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches personnelles

Technique générale

Certaines observations cliniques ont fait envisager la possibilité de l'anaphylaxie digestive. Peu à peu, cette notion s'est propagée et l'expérimentation à son tour a entrepris des recherches en ce sens et cette notion s'est clairement dégagée. Aujourd'hui, il n'existe plus aucun doute soit en clinique, soit en expérimentation biologique sur l'existence de cette variété d'anaphylaxie.

Nous laissons de côté délibérément la partie clinique. Les observations, parfois embrouillées, ne permettent pas de dégager complètement la filiation des phénomènes. On a toujours plus ou moins des difficultés pour démontrer l'origine anaphylactique de tel ou tel autre syndrome, qui présente une allure d'être de nature anaphylactique. D'autre part, mal-

heureusement, nous ne possédons pas un critère absolument certain qui permette à coup sûr d'affirmer qu'il s'agit de l'anaphylaxie.

Le déterminisme expérimental rigoureux nous offre beaucoup plus de possibilités de créer de toutes pièces l'état anaphylactique et d'en faire varier les modalités selon notre gré. Ainsi, nous pouvons faire varier la sensibilisation quant aux voies d'introduction des substances anaphylactisantes et à leur nature. De plus, nous pouvons également faire varier le terrain sur lequel va évoluer l'anaphylaxie. De nombreuses tentatives, que nous avons passées en revue dans la première partie de notre travail, ont eu pour but d'étudier expérimentalement l'anaphylaxie digestive.

Nous avons repris cette étude à notre tour en tâchant d'éviter les causes d'erreur imputables à la technique mise en œuvre. Ainsi, tout d'abord, nous avons cherché à nous rapprocher le plus possible de l'état physiologique normal. Il est de toute nécessité d'avoir une technique bien réglée pour éviter les échecs assez fréquents en cette matière. Nous avons fait de nombreux essais en nous inspirant des travaux antérieurs. Une fois notre technique fixée, nous avons expérimenté sur plus de cinq cents animaux et presque toujours nous avons obtenu des résultats positifs. C'est pourquoi nous désirons insister assez longuement sur ce point d'une grande importance. Nos résultats, toujours concordants, nous permettent d'affirmer ce que nous avons cherché à vérifier après avoir, au début de nos travaux, enregistré quelques

échecs grâce auxquels nous avons pu éliminer les fautes de technique.

Choix des sujets. — On a employé des chiens, des lapins et des cobayes pour étudier l'anaphylaxie digestive. Les carnivores ne sont guère un sujet d'étude favorable. Leur tube digestif digère des albumines très variables et en grosse quantité, est habitué à leur opposer une barrière difficilement franchissable. Les lapins réagissent en règle générale assez mal à l'anaphylaxie. Le cobaye reste donc l'animal de choix pour réaliser cette sensibilité particulière. Très maniable, peu encombrant, il est aussi un réactif fidèle et sensible. Les manifestations du choc sont très nettes chez lui. On peut, d'autre part, réunir d'assez gros lots de sujets et poursuivre aisément, malgré le nombre, leur observation. Il ne faut pas dédaigner non plus les avantages matériels; leur prix de revient et leur entretien sont le moins onéreux. Pour toutes ces raisons, nous nous sommes servi exclusivement de cobayes. On doit choisir des sujets plutôt jeunes dont le poids ne dépasse pas 500 grammes. Les trop gros cobayes sont bien plus difficiles à anaphylactiser.

TECHNIQUE DE LA SENSIBILISATION DIGESTIVE : a) *les ingestions préparantes.* — Nous avons déjà vu comment les auteurs se sont ingéniés à faire pénétrer les albumines étrangères dans le tube digestif et quels artifices expérimentaux ils ont employés à cet effet; des techniques plus ou moins compliquées en sont résultées. On a essayé de gaver à la sonde; d'adminis-

trer en lavements rectaux l'antigène sensibilisant; de favoriser la pénétration de l'albumine hétérogène par l'adjonction du verre pilé ou d'alcool. Ces méthodes méritent le reproche d'être peu physiologiques et même de ne réaliser qu'une anaphylaxie parentérale en créant des lésions traumatiques. Pour éviter cet écueil, nous avons commencé à administrer l'antigène par le gavage à la pipette. Force nous fut d'abandonner rapidement ce procédé à cause de sa lenteur. Alors et toujours, nous avons eu recours à l'ingestion par la bouche. Mais pour assurer le mieux possible la pénétration de la substance préparante, nous avons eu recours à l'action adjuvante de la bile.

L'antigène, comme la bile, furent intimement mélangés à la nourriture habituelle des animaux en expérience. Ce régime de chenil comporte, en hiver surtout, des aliments secs (son, avoine et quelques légumes) et en été il est à base végétarienne. D'ordinaire, nous composons les repas de nos sujets en voie de préparation de la façon suivante : un mélange de son (1 tiers) et d'avoine (2 tiers) en hiver, et en été, un mélange de choux, de carottes, de feuilles de salade finement coupés en petits morceaux. On arrosait cette nourriture avec l'antigène préparant et en même temps on y ajoutait la bile. On triturerait soigneusement ce mélange afin de répartir l'antigène aussi uniformément que possible. En été et avec l'alimentation herbacée, on a été obligé de saupoudrer avec un peu de son afin de pouvoir retenir la bile et l'antigène et les faire répartir convenablement. Ce point doit être surveillé de près. L'inobservation de cette

règle peut entraîner des inconvénients. Quant il s'agit des lots importants, on doit faire attention grandement que l'antigène pénètre dans toute la masse alimentaire et l'imbibe bien partout. Il nous est arrivé d'avoir des échecs faute d'avoir observé, scrupuleusement cette règle; ceci s'explique aisément : si l'antigène et la bile ne sont pas répandus partout, il se peut que les cobayes, mangeant précisément la nourriture qui n'est pas additionnée de bile et d'antigène, ne soient pas sensibilisé ou ne deviennent que fort peu sensibles, n'ayant pas absorbé suffisamment d'antigène.

Après quelques tâtonnements, nous avons adopté pour la sensibilisation la technique suivante. Pendant huit jours consécutifs, les animaux ingéraient avec leur nourriture l'antigène donné additionné de bile. Au fur et à mesure de notre travail, nous donnerons toutes les indications de dose utiles. Un délai de huit jours s'est montré pratiquement suffisant pour créer l'anaphylaxie digestive. Pendant la phase d'incubation, les animaux étaient remis au régime normal de chenil. Nous avons pris l'habitude d'effectuer régulièrement une pesée de tous les sujets en expérience avant et après la préparation. La preuve que l'adjonction de la bile et la présence de substances albuminoïdes ou autres non consommées normalement, n'est pas nocive, est démontrée par la courbe pondérale de nos cobayes. En effet, en compulsant nos dossiers d'expériences, nous relevons les chiffres suivants : 75 % d'animaux ne voient pas varier leur poids; 15 % ont même engraisé de plus d'un dixième de leur

poids initial; enfin, 10 % des sujets ont vu leur poids baisser d'un dixième de sa valeur initiale. L'observation de ces animaux en voie de préparation nous montre nettement qu'ils acceptent fort bien ce traitement. Chaque fois que l'on entreprend une nouvelle série, on doit surveiller, tout au moins le premier jour, pendant une heure à deux heures, si la substance employée ne provoque d'accidents immédiats. Nous nous sommes astreints toujours à cette pratique. De plus, nous soumettions régulièrement les sujets qu'on allait mettre en expérience à un jeûne absolu de 24 heures et ceci pour évacuer de leur intestin des débris alimentaires provenant des repas antérieurs et pour rendre à la muqueuse digestive toute facilité d'absorption. Ce premier repas avait lieu, non pas dans le chenil, mais au laboratoire, sous nos yeux. Aussi, nous pouvons affirmer très nettement que cette ingestion ne provoque jamais d'accidents immédiats.

b) *L'ingestion déchaînant ou repas d'épreuve.* — Nous laissons nos animaux en incubation de 12 à 20 jours. Nous n'avons pas exactement déterminé à quel moment précis apparaît cette sensibilité particulière qui se traduit lors d'une seconde ingestion par l'éclosion d'un choc. En tous cas, nous pouvons affirmer que la période d'incubation dure au moins 9 jours. Le repas d'épreuve est préparé de la même façon que les repas de la période de sensibilisation. Sa préparation doit être entourée des mêmes soins. De même, il est bon de laisser les animaux à jeun de 12 à 24 heures avant d'administrer ce repas d'épreuve.

Antigènes utilisés

Nous nous sommes servi des produits protéiques naturels comme le sérum de cheval normal ou le lait de vache. Mais, dans la plupart des séries, nous avons eu recours à des produits albuminoïdes plus ou moins modifiés. Ainsi nous nous rapprochions davantage des conditions physiologiques d'absorption intestinale. Nous ne savons pas exactement sous quelle forme seront absorbés au niveau de la muqueuse intestinale les produits employés; il nous a paru légitime de recourir d'emblée à l'emploi des corps qui ont déjà subi une digestion dont nous connaissions les effets. Cette constance des produits employés, toujours identiques pour une même substance, nous a donné toute satisfaction au point de vue de notre travail et de son rendement. Ces produits de digestion chimique ou biologique d'une albumine donnée étaient dénommés par la maison qui nous les fournissait « peptones ». Nous nous sommes servi de la viande de porc, de bœuf, de la chair de perche, de raie, d'écrevisse, de moule, du blanc d'œuf, de la caséine lactique, du jaune d'œuf et de la farine de pois jaunes (*pisum sativum*). Par abréviation, au lieu de dire par exemple la peptone de la viande de bœuf, nous dirons tout court « Bœuf » et ainsi de suite. Tour à tour, nous avons pris ces diverses substances comme agents préparants ou choquants.

En outre, des corps ternaires, comme l'huile d'olive et le glucose ont été employés pour déterminer l'anaphylaxie, ainsi que des médicaments (quinine et anti-

pyrine) qui provoquent en clinique des accidents anaphylactiques.

La composition chimique des peptones. — La Caséine lactique, la Légumineuse (la peptone préparée avec la farine de pois jaunes) et le Jaune d'œuf sont obtenus par l'hydrolyse biologique en faisant agir de la pancréatine sur ces albumines en milieu légèrement alcalin. Toutes les autres sont préparées par l'hydrolyse chimique en chauffant des albumines à 100 degrés avec du lait de chaux. Cette hydrolyse, artificielle ou physiologique, n'a pas été poussée trop loin pour ne pas détruire trop d'albumose. En effet, ces peptones en renferment une certaine quantité que l'on peut précipiter par une solution saturée de sulfate d'ammoniaque. L'hydrolyse à la chaux dure 10 heures environ et l'hydrolyse tryptique 12 heures. L'une et l'autre n'aboutissent qu'à une désintégration moyenne de la molécule protéique. L'analyse chimique ne relève pas des différences notables entre ces divers produits. Dans le tableau ci-contre on trouvera consignés ces résultats. Ces peptones sont distribuées en ampoules de 1 cc. de solution à 10 % dans le sérum physiologique à 0,7 %. Par conséquent, chaque ampoule renferme 0.10 grammes du produit pur en solution isotonique. Nous nous dispensons de donner des analyses pour le lait, le sérum et la bile qu'on peut trouver dans tous les livres classiques de chimie biologique. La bile provenait des vésicules biliaires des bœufs qui avaient été abattus le jour même. La bile doit être toujours très fraîche, sinon les cobayes refusent, à cause de son odeur trop forte,

de manger. Tous ces produits ont été stérilisés à l'autoclave avant l'emploi. Pour le lait, nous nous sommes contentés de le faire bouillir pendant 10 minutes, mais nous l'administrions toujours après refroidissement complet. La bile était filtrée puis stérilisée également.

Peptones	a) bœuf	b) blanc d'œuf	c) caséine
Azote total (Kjeldahl)	15,2 %	13,2 %	13,7 %
Azote titrable au formol	2,85 % { 0,85 % de Nde NH ₃ 2 % de N aminé	3 % { 1,2 % 1,8 %	3,2 % { 0,3 % 2,9 %
Teneur en cendres	5,7 %	7,1 %	2,5 %
Acidité (par gramme en n/10 solution)	2,6 CM ³	2,5 CM ³	10 CM ³ (1)
Pouvoir rotatoire	— 28°	— 26°	— 63°
Réaction			
Millon	pos.	pos.	pos.
Biuret	pos.	pos.	pos.
Tryptophane	—	—	pos.

(1) Pour elle, nous avons déterminé le Ph = 6,45 - Méthode électrométrique.

Toxicité des peptones et de la bile. — C'est un facteur dont il faut tenir compte. Il résulte de nos essais préalables que leur injection peut déclencher des accidents très graves et si l'on force les doses, on provoque la mort. Le danger tient surtout à la voie d'introduction, qui est variable selon le corps en question.

Voie sous-durale. — a) peptones : Si la dose dépasse 0,20 cc., on peut voir la mort survenir (Ecrevisse, Moule); à la dose de 0,10 cc. on a des accidents plus ou moins graves mais qui se dissipent rapidement et la survie est définitive malgré des manifestations à allure dramatique; b) Quant à la bile, cette voie est absolument inoffensive.

Voie intra-cardiaque. — a) peptones : à la dose de 1 cc., elles ne provoquent que des incidents légers; b) bile : par cette voie et à la dose de 1 cc., elle est infailliblement mortelle, ce qui est compréhensible.

Voie intra-péritonéale. — a) peptones : nous avons pu atteindre de très grosses doses (5 à 6 cc.) sans aucun inconvénient pour l'animal; b) bile : des grosses doses (jusqu'à 0,9 cc. par 100 grammes de poids vivant de cobayes) sont parfaitement tolérées.

Notation des résultats. — Il serait fastidieux de reproduire in extenso tous les protocoles de nos expériences. La lecture n'en est guère attrayante et n'aurait abouti qu'à une répétition constante des symptômes identiques. En effet, la préparation et le déclenchement se faisant toujours par la même technique, il est tout à fait inutile de le répéter constamment. Le choc anaphylactique digestif présente presque toujours des manifestations identiques. Les symptômes les plus caractéristiques et qui surviennent régulièrement au cours du choc sont : prurit, hérissément, mise en boule, secousses, nombreuses mictions et défécations. Nous allons décrire un tableau typique de ce choc, ensuite nous ne ferons mentions que des termes « choc bien accusé », « choc moyen » ou « choc taible ».

Après avoir pris un peu d'aliments, le cobaye se sent mal à l'aise. Il se tient immobile sur place et présente un aspect très curieux qui à lui seul est suffisant pour traduire en proie à quel malaise se trouve l'animal. Peu à peu, il lève une patte, puis une autre. Il secoue violemment la tête. Tout d'un coup, il se

dresse et se tient à la façon d'un chien qui fait le beau. Il saisit son museau entre ses deux pattes antérieures et le gratte énergiquement en cherchant à calmer un peu ses terribles démangeaisons. Et puis, il mordille ses pattes, ses flancs et porte son museau vers sa région ano-génitale où le prurit est allé se localiser. Son agitation est très vive et il se promène sans cesse. Bien souvent il s'écorche la muqueuse nasale au point que cela provoque une petite hémorragie. Dès ce moment, les mictions et les défécations deviennent de plus en plus fréquentes et il serait bien difficile de les noter toutes. Il faut avoir vu la place où se trouvaient les animaux choqués pour se faire une idée exacte de cette fréquence. Cet accès de prurit se calme; l'animal reste alors tranquille sur place et mâchonne sans arrêt.

Déjà rassurés, ils recommencent à manger. Après cette nouvelle ingestion, la scène décrite ne tarde pas à se renouveler. Après cinq ou six accès de prurit, l'animal se met en boule et hérisse ses poils tout en mâchonnant continuellement. Cette phase est entrecoupée par des démangeaisons moins vives que tout à l'heure, mais qui l'obligent pourtant à se gratter. Tout cela dure d'une heure à deux heures, puis l'animal redevient calme. Il peut alors manger impunément. Durant la crise anaphylactique, il offrira à l'observation quelques secousses musculaires et fera quelques mouvements désordonnés. La respiration est troublée, s'accélère, devient dyspnéique. Des secousses diaphragmatiques provoquent une crise de hoquet qui peut se répéter. On peut assister également à une série de crises sternutatoires en salves.

Comme on le voit d'après cette description, le tableau se rapproche singulièrement de ce qu'on appelle en clinique humaine « l'anaphylaxie mineure ». En fait, nous n'avons jamais vu les grandes convulsions du choc anaphylactique parentéral; jamais nous n'avons eu de cas mortels. Pourtant, à ce sujet, il y a lieu de formuler quelques réserves. En effet, nous avons perdu deux cobayes qu'on a trouvés morts le lendemain du choc dans le chenil. A leur autopsie, nous avons trouvé le même aspect des viscères comme dans le choc par injection.

L'évolution des accidents est franchement rythmée par l'ingestion du repas d'épreuve. Après les accalmies, aussitôt que l'animal a absorbé de nouveau quelques bouchées d'aliments, la scène recommence. Nous regrettons bien de n'avoir pu cinématographier un cas de choc typique. Le tableau qui se déroule devant les yeux de l'observateur est tellement caractéristique qu'à lui seul il suffit pour dire de quoi il s'agit.

Pour donner une idée exacte de l'évolution du choc digestif, nous allons transcrire fidèlement deux ou trois cas pris au hasard dans nos protocoles d'expériences :

I. — *Choc léger* :

- 2 h. 45' repas.
- 2 h. 55' prurit vif.
- 3 h. 03' se gratte.
- 3 h. 12' prurit anal.
- 3 h. 18' se gratte.

- 3 h. 21' prurit généralisé.
- 3 h. 26' se gratte.
- 3 h. 32' prurit anal.
- 3 h. 40' prurit anal.
- 3 h. 40' immobile, en boule, hérissé,
mâchonne.
- 3 h. 45' cet état persiste.
- 4 h. 10' remis.

II. — *Choc moyen* :

- 10 h. 30' repas.
- 10 h. 42' se gratte.
- 10 h. 50' éternue, secousses.
- 10 h. 52' crise sternutatoire.
- 11 h. prurit anal.
- 11 h. 08' hoquet.
- 11 h. 15' secousses.
- 11 h. 27' se met en boule et hérissé.
- 11 h. 40' figé, mâchonnement.

III. — *Choc accusé* :

- 4 h. 10' repas.
- 4 h. 20' secoue la tête.
- 4 h. 27' se gratte.
- 4 h. 32' fait le beau pour mieux gratter
son museau.
- 4 h. 38' ronge ses pattes.
- 4 h. 45' hoquet.
- 4 h. 51' dyspnée, respiration saccadée,
les flancs battent.
- 5 h. 02' en boule, hérissé, mâchonne.
- 5 h. 25' cet état persiste.
- 5 h. 30' se remet.

Nous nous sommes bornés à noter ces manifestations extérieures du choc. Nous n'avons pas procédé à des recherches plus délicates comme l'étude de l'hémoclasie, des modifications physico-chimiques du sérum.

Le symptôme capital le plus constant est le prurit et les manifestations cutanées. De même un état d'inquiétude et de malaise général manque très rarement. La mise en boule accompagnée de hérissement est très fréquente. La dyspnée et le hoquet sont l'apanage des chocs moyens et accusés. Ce tableau peut être plus fruste.

Quand nous aborderons le chapitre de l'anaphylaxie digestive chronique nous verrons qu'alors les manifestations sont bien plus estompées. On ne constate que du prurit suivi de hérissement et de mise en boule.

Le tableau clinique symptomatique du choc se déroule d'une façon presque stéréotypique dans la majorité des cas.

L'intensité du choc dépend de l'antigène employé. La nature de l'antigène préparant influe peu sur la gravité du choc. D'une façon générale, nous pouvons dire que toutes les peptones comme les produits naturels employés sensibilisent toujours efficacement.

Quant à la valeur de l'action déchaînante on peut établir une échelle au sommet de laquelle se trouve l'Ecrevisse et au degré le plus bas, la Moule et la Perche. D'une façon globale, l'Ecrevisse, le Sérum, la Caséine, le Lait, le Porc et le Bœuf possèdent un fort pouvoir anaphylactogène. La Perche, la Raie, le Blanc

d'œuf et la Moule n'ont qu'une action bien plus faible. Enfin, le produit le moins actif est la Légumineuse.

Les séries témoins. — Comme nous avons toujours employé simultanément la bile, il est de toute nécessité d'établir qu'elle ne possède pas, à elle seule, de pouvoir préparant ni de pouvoir déchaînant. Pour justifier son emploi, nous exposerons le résultat obtenu dans les expériences où l'on ne s'est servi que des substances protéiques seules.

Action de la bile. — Elle ne sensibilise pas. Elle n'est pas capable non plus de déclancher le choc. Deux séries d'expériences en feront la démonstration.

Première série : *La bile ne sensibilise pas.* — Quatre cobayes reçoivent pendant huit jours, dans leur nourriture, 20 cc. de bile journallement. Quatorze jours après cette préparation, on les soumet à l'épreuve; ils sont à jeun depuis 24 heures. Dans le repas d'épreuve, on leur administre 12 ampoules d'Ecrevisse et 12 cc. de bile. On ne remarque aucun trouble malgré une observation prolongée pendant deux heures et bien que les cobayes aient absorbé ce repas en entier.

Deuxième série : *La bile n'est pas capable de déclancher le choc.* — Quatre cobayes sont préparés pendant huit jours au mélange sérum-bile. Ils en reçoivent chaque jour 12 cc. de chaque. Le quinzième jour après cette préparation et après avoir gardé le jeûne absolu pendant 24 heures, on leur donne un repas ne contenant que 12 cc. de bile seule. On les observe pendant 1 h. $\frac{3}{4}$ sans noter quoi que ce soit et malgré qu'ils aient entièrement consommé ce repas.

Cinq jours après cette épreuve et pour juger s'ils sont réellement sensibilisés, on refait la même épreuve, mais cette fois, outre la bile, on donne aussi 12 cc. de Bœuf. On assiste à l'éclosion d'un choc digestif banal. Tous les quatre cobayes présentent un choc typique. De cela, nous pouvons conclure que la bile ne peut ni sensibiliser, ni, chez des cobayes sensibilisés à une substance anaphylactogène, déclancher le choc.

Voici une seconde série d'expériences qui démontrera l'utilité de la bile. *La bile favorise la sensibilisation.*

Première série : *Sensibilisation au sérum seul.* — Quatre cobayes reçoivent pendant huit jours, dans leur nourriture, 12 cc. de sérum. Après 24 heures de jeûne et le dix-septième jour après la préparation, on les éprouve. Le repas d'épreuve contient du sérum et de la bile, à la dose de 12 cc. Les sujets réagissent évidemment comme les sensibilisés, mais cette réaction est tardive et ne commence pas avant une demi-heure après le début du repas. Les symptômes consistent uniquement en démangeaisons qui ne sont pas très vives.

Deuxième série : *Choc sérique sans bile.* — Quatre cobayes sensibilisés pendant huit jours, dont deux à la Raie et deux au Porc, en absorbant journellement dans leur nourriture 12 cc. de bile et 6 cc. de peptone respective. Le dix-neuvième jour après cette préparation et après avoir été à jeun durant 24 heures, ils sont éprouvés. Le repas d'épreuve ne contient que 12 cc. de sérum. On les observe 1 h. 1/4 et il n'y a aucune réaction. Alors, après trépanation, on injecte

sous la dure-mère quelques gouttes d'Ecrevisse. De 3 à 5 minutes après, le choc se déclanche et il est très violent. Deux cobayes succombent; deux autres, après avoir eu des troubles très graves durant 3/4 d'heure environ, se remettent et survivent.

De ces expériences on peut tirer que la sensibilisation sans bile est possible mais que l'adjonction de la bile est favorisante et, d'autre part, que chez les cobayes sensibilisés par la voie digestive on ne peut pas déclancher le choc sans le concours de la bile.

Anaphylaxie digestive aux substances protéiques

Les manifestations du choc s'observent de préférence avec le plus d'intensité et de régularité dans cette variété d'anaphylaxie; nous passerons en revue les diverses modalités d'expériences que nous avons pu réaliser avec les antigènes dont nous disposions. Comme nous avons douze antigènes et que l'on pouvait les utiliser soit pour la sensibilisation, soit pour déclancher le choc, le nombre des combinaisons possibles est assez élevé. Evidemment, il nous a été impossible de faire toutes ces expériences. Mais, en règle générale, nous avons pratiqué des expériences types de deux sortes : antigène sensibilisant et déclainant identique; antigènes différents, un pour la préparation et un pour le choc. La préparation a moins d'intérêt, puisque tous les antigènes énumérés sont aptes à la provoquer. Le choc dépend en quelque sorte de l'antigène. Son intensité est nettement reliée à celui-ci. Par

exemple, peu importe la sensibilisation, l'Ecrevisse donnera toujours un choc plus intense que ne le fera la Moule. Mais pratiquement nous nous baserons sur l'antigène préparant pour établir notre classification. La mise en lots était toujours pratiquée selon l'antigène sensibilisant.

Nous distinguerons *trois grands groupes* : *sensibilisation sérique*, *sensibilisation lactique* et *sensibilisation peptonique*, et, dans chacun de ces groupes, nous envisagerons les cas particuliers d'après cas où l'antigène déchaînant est homologue ou hétérologue à l'antigène préparant.

Premier lot : Sensibilisation sérique. — Ce lot comprend 24 cobayes. Cette expérience, réalisée tout à fait au début de nos recherches lorsque nos techniques n'étaient pas mises définitivement au point, est entachée de certaines erreurs. Nous avons commis l'imprudence de laisser ensemble pendant la préparation tous ces cobayes. Dans une aussi grande quantité d'aliments, il a été bien difficile de répartir l'antigène également. Pour cette raison, certains cobayes étaient mal sensibilisés, probablement parce qu'ils avaient insuffisamment absorbé le mélange sérum-bile. Les cobayes étaient pesés avant et après la préparation. Dans cette série, nous avons eu un bon nombre de sujets dont le poids a baissé. Leur régime était trop sévère, nous ne leur donnions que le mélange son-avoine. Le premier repas ne fut donné qu'après 24 heures de jeûne. Il ne provoqua pendant 2 heures aucun trouble parmi les animaux. Pendant 8 jours et quotidiennement, ces cobayes recevaient dans leur

nourriture 50 cc. de sérum et autant de bile. Cela fait à peu près 2 cc. de chaque substance par animal. Nous avons été amenés ensuite à augmenter cette dose pour améliorer les résultats. Pendant la phase d'incubation, les cobayes sont remis au régime courant de chenil.

Dans ce lot, nous avons isolé deux cobayes et nous les avons tuberculisés (injection intra-trachéale de 1 cc. d'une émulsion de bacilles de Koch virulents d'origine humaine cultivés sur la pomme de terre). L'inoculation est pratiquée aussitôt après la préparation. Ces cobayes sont mis dans une cage à part et on les suit attentivement. Une dizaine de jours après, leur aspect change profondément : grosse perte de poids, respiration dyspnéique s'installe, immobiles et hérissés. Après 24 heures de jeûne et 18 jours après la sensibilisation, on les éprouve. Un cobaye témoin est choqué au sérum par injection intra-cérébrale : choc d'intensité moyenne avec survie. On les dispose en séries de trois et pour chaque série on se servira d'un antigène particulier. Chaque repas d'épreuve renferme 7 cc. d'antigène respectif et autant de bile. Au cours de ces manipulations, un des cobayes tuberculeux succombe brusquement. Son autopsie : ganglions caséux trachéo-bronchiques, processus pneumonique généralisé, quelques tubercules au foie.

Premier groupe : choc sérique. — Le survivant tuberculeux se trouvait dans ce groupe. Son choc se manifeste uniquement par des symptômes respiratoires ; il a eu un véritable accès de dyspnée. Pour tout le groupe, choc d'intensité moyenne.

Deuxième groupe : Blanc d'œuf. — Le choc par cette peptone n'offre rien de particulier. Il est d'intensité moyenne.

Troisième groupe : Ecrevisse. — Choc d'une grande violence. Les animaux sont éprouvés durement et les malaises persistent plus de deux heures. Le tableau symptomatique est très riche en manifestations d'ordre général, cutané, respiratoire.

Quatrième groupe : Raie. — Là, le choc est plutôt faible; un cobaye n'a présenté aucun trouble.

Cinquième groupe : Bœuf. — On observe un choc moyen.

Sixième groupe : Porc. — Deux cobayes sur trois n'ont aucune manifestation de choc. Par contre, le troisième est fortement touché.

Septième groupe : Perche. — Choc moyen.

Si dans certains groupes les manifestations de choc n'étaient pas très bruyantes, les cobayes n'en étaient pas moins bien sensibilisés. L'aspect si curieux et cet état de stupeur du cobaye en anaphylaxie ne manquèrent pas. Le Blanc d'œuf déclanche le plus rapidement les réactions (avant la dixième minute). L'Ecrevisse a des effets violents et durables. La Raie s'est montrée la moins active. Les réactions sont toujours identiques que l'antigène choquant soit homologue ou hétérologue. Le lendemain du choc, le second cobaye tuberculeux est trouvé mort. Son autopsie relève les mêmes lésions que dans le cas du premier, mais à un degré plus accusé.

Un cobaye éprouvé à la Raie et qui hier n'a présenté aucune manifestation de choc est trouvé mort

dans sa cage. Son autopsie est assez intéressante : poumons congestionnés; cœur dilaté, surtout le gauche, le ventricule droit obstrué par un caillot volumineux; foie gros d'aspect cyanotique; quelques suffusions sanguines au niveau du cardia; anses intestinales dilatées et hyperémiées. Probablement, il a dû avoir un choc tardif qui a échappé à l'observation. Il est bien regrettable que l'on n'ait pu établir l'exacte histoire de ce cobaye, qui est le cas mortel unique dans nos expériences.

Une semaine après le choc digestif, nous avons injecté à quelques-uns de ces cobayes du sérum par la voie sous-durale. Aucun n'a présenté de troubles. Le choc digestif préalable les a protégés et d'autre part l'intervalle entre les deux opérations était bref. Il n'y a donc pas de différence de sensibilité digestive et générale. La protection conférée par l'épreuve digestive disparaît en une douzaine de jours. Des cobayes de ce lot éprouvés à cette date d'une façon analogue ont bien réagi à l'injection intra-cérébrale.

Deuxième lot : Sensibilisation lactique. — Nous avons employé le lait de vache ordinaire des laiteries. La préparation est conduite de la même manière que dans le lot précédent, mais la dose de lait est un peu plus forte (5 cc. par animal). 18 jours après la préparation, on procède à l'épreuve digestive après 24 heures de jeûne. Dans ce lot il y a 7 cobayes : 3 choqués au lait, 2 au sérum et 2 à la Caséine. Dans les 3 séries, le choc est net. La série au lait est la plus touchée et la série caséinique est la moins éprouvée.

Troisième lot : Sensibilisation peptonique. — Nous avons employé plusieurs peptones : *Caséine lactique, Ecrevisse, Bœuf, Porc, Moule, Raie, Perche* et *Blanc d'œuf*. Ce lot comporte 41 bêtes. La préparation est menée selon la technique ordinaire : pesée avant et après, surveillance du premier repas après 24 heures de jeûne, durée de préparation 8 jours, dose préparante 3 cc. de peptone respective et autant de bile par bête, pendant l'incubation, régime courant du chenil, épreuve pratiquée identiquement, 24 heures de jeûne préalable, doses coutumières. Ces 8 peptones se prêtent à un nombre de combinaisons possibles assez élevé. Certainement, il aurait été inutile de les réaliser toutes. Nous nous sommes borné à faire une série pour chaque peptone comme antigène déchaînant. Dans cette série, il y avait toujours des cobayes préparés à la même peptone et d'autres préparés à une peptone hétérologue. Le douzième jour après la sensibilisation, on éprouve deux cobayes témoins par la voie intra-cérébrale : un cobaye homologue, un cobaye hétérologue choqués à l'Ecrevisse sont morts rapidement tous les deux.

Première série : la Caséine lactique. — Sept sujets sont dans cette série. Pendant la préparation, ils recevaient, étant gros tous, 24 cc. de bile et de peptone. On procède à l'épreuve le dix-septième jour dans les conditions courantes. Trois parmi eux sont choqués à la Caséine et ont un choc moyen. Deux sont éprouvés au lait avec un choc moyen; les deux derniers au sérum avec un choc moyen. Dans cette série, le syndrome anaphylactique est plus ou moins atténué. Ces

cobayes étaient trop gros et on a forcé légèrement la dose.

Deuxième série : Ecrevisse. — Elle comprend cinq sujets, dont un témoin choqué par injection. Le choc est déclanché le douzième jour après la préparation. Deux bêtes sont choquées à l'Ecrevisse et deux au Blanc d'œuf : choc bien accusé chez tous.

Troisième série : Bœuf. — Elle comporte quatre cobayes, dont deux homologues et deux choqués à la Moule. Le choc est fort pour les homologues; l'antigène déchaînant hétérologue est moins puissant.

Quatrième série : Porc. — Deux cobayes sont choqués à la même substance et deux autres à la Raie et présentent tous un choc moyen.

Cinquième série : Moule. — Le premier est choqué par la voie sous-durale comme témoin; le choc croisé est provoqué par la Perche. Chez tous, on voit se produire un choc plutôt léger.

Sixième série : Raie. — Composée de quatre bêtes, dont deux sont choquées au Bœuf. Choc banal.

Septième série : Perche. — On a pris l'Ecrevisse pour le choc croisé. On assiste à l'évolution d'un choc moyen.

Huitième série : Blanc d'œuf. — Celle-ci comprend huit bêtes : deux choquées à l'Œuf, deux au Porc, le douzième jour après la préparation; deux au lait et deux à la Caséine le dix-neuvième jour après la préparation. Les résultats sont partout identiques, sauf pour la Caséine où les manifestations sont moins accusées.

Le pouvoir de l'antigène choquant homologue est toujours supérieur à l'hétérologue. De même l'action déchaînante l'emporte sur l'action préparante.

Quatrième lot. — Ce lot comprend 18 bêtes. Ces bêtes ont été sensibilisées à la *peptone de farine de pois jaunes* (Légumineuse) et à la *Polypeptone*. Cette dernière est un mélange à parties égales de 10 peptones que nous avons dénombrées dans le chapitre traitant des antigènes. 1 cc. de celle-ci renferme donc 0,01 gr. de chacune de ces peptones. Le cobaye, bien qu'herbivore, se laisse tout de même sensibiliser à la Légumineuse. C'est que l'action de la bile sur la muqueuse intestinale permet le passage de cette substance quoique cette muqueuse est entraînée à la digérer tous les jours. On sensibilise 7 cobayes à la Légumineuse, 7 à la peptone composée et 4 témoins au sérum. Rien de particulier à dire au sujet de la conduite de cette préparation. L'épreuve du choc est le dix-septième jour après celle-ci, dans des conditions accoutumées.

Première série : Légumineuse. — Comporte 3 cobayes sensibilisés à celle-ci, 2 à la Polypeptone et 2 au sérum. Les cobayes homologues sont faiblement touchés. Ceux préparés à la Polypeptone ont un choc plutôt faible. Enfin, les sériques réagissent normalement.

Deuxième série : Polypeptone. — Répète le même dispositif que la première série. Les 3 homologues réagissent bien. Ceux préparés à la Légumineuse et au sérum le font aussi bien.

Troisième série : témoin. — Est choquée au sérum et comprend 2 bêtes sensibilisées à la Légumineuse et 2 autres à la Polypeptone. C'est ici que nous avons eu des chocs les plus nets. La Légumineuse sensibilise quand même le cobaye qui est herbivore. Sa valeur choquante est très faible. La Polypeptone a une valeur moyenne quant à son pouvoir préparant ou déchaînant.

Anaphylaxie digestive chronique

Dans le premier lot (sensibilisation sérique) nous avons conservé quelques sujets pour créer chez eux, si possible, cette anaphylaxie chronique. Cette expérience a duré environ cinq mois. Ces cobayes étaient éprouvés régulièrement d'une quinzaine à l'autre au sérum administré par la voie digestive, toujours selon les principes de notre traitement. Ils ont eu à peu près une douzaine de repas d'épreuves sériques dans cet espace de temps. Les réactions symptomatiques provoquées par le repas choquant s'atténuaient au fur et à mesure que cette anaphylaxie progressait. Déjà au quatrième repas d'épreuve, les manifestations étaient bien légères; au sixième repas sérique, il n'y en avait presque plus. Le tableau clinique du choc devenait de plus en plus fruste au cours de ces repas. Le hoquet et la dyspnée disparurent les premiers; peu à peu, la mise en boule s'effaçait pour disparaître au bout de deux mois. A cette époque, la scène s'est réduite à quelques accès de prurit dont l'intensité n'était nullement comparable à celle que

les animaux présentaient au commencement. Au septième repas, vers la fin du troisième mois, un seul cobaye sur six réagissait très légèrement. Mais depuis ce moment, l'évolution changea du tout au tout. Les symptômes commencèrent à s'accuser de nouveau en gagnant en intensité et en variété. Au dixième repas d'épreuve pratiqué le cent quarante-deuxième jour après le premier choc digestif, les cobayes survivants au nombre de quatre présentaient un tableau du choc courant. A la fin du cinquième mois, notre série qui au début comptait dix bêtes, en était réduite à deux. Une semaine après le dernier repas sérique, nous avons sacrifié ces deux derniers cobayes. Nous les avons soumis à l'intoxication strychnique par la bouche (1).

Après 24 heures de jeûne, on intoxiqua ces bêtes par une solution de sulfate de strychnine à 1 % dans l'eau distillée. On s'est dispensé de l'action adjuvante de la bile, car leur intestin était perméable plus qu'à l'état normal. L'administration pratiquée à la pipette permet de donner une dose voulue du toxique. Tous les deux sont morts après avoir présenté le tableau classique de l'intoxication strychnique : hyperexcitabilité réflexe, convulsions toniques et cloniques, raideur, etc... La mort survient une heure après le gavage et 30 minutes après le début des convulsions. La dose administrée, inoffensive chez les cobayes neutres, puisqu'elle a été inférieure à la dose de 2 milligrammes d'alcaloïde par 100 grammes de poids vivant du

(1) Voir F. Arloing, L. Langeron et B. Spassitch. C. R. Soc. Biologie, Tome XCIV, pages 47 et 49.

cobaye. Cette dose à l'état normal est incapable de provoquer la moindre raideur.

Cette sensibilité exquise anaphylactique que présentaient au début les cobayes s'estompait progressivement pour aboutir à un état réfractaire. Puis, cette sensibilité réapparut, mais il ne s'agit plus des phénomènes de même ordre. De temps à autre, nous avons sacrifié des cobayes dans ce lot pour faire examiner au point de vue histologique leur foie et leur intestin. Nous verrons ailleurs les résultats de ces investigations. Nous nous limiterons pour le moment de ne dire que ceci : leur intestin, bien que peu lésé anatomiquement, est changé fonctionnellement; leur foie est atteint par l'intoxication protéinique prolongée et porte des lésions cytologiques avérées. Leurs fonctions de défense générale et locale, après avoir vu leur activité s'accroître, fléchissent plus tard et à la place d'une immunité plus ou moins accusée, s'installe une hypersensibilité générale et locale.

Antianaphylaxie aux substances protéiques

Dans la clinique humaine, on attache bien plus d'importance aux problèmes de la désensibilisation qu'à l'état anaphylactique lui-même. Ceci va de soi parce qu'on conçoit l'intérêt que nous avons à connaître les moyens prophylactiques et curatifs. Nous nous sommes attachés à ce problème et nous avons cherché de réaliser soit une prévention temporaire, soit de substituer à l'état hypersensible un état réfractaire.

Première série : sérum. — Cinq cobayes sont préparés au sérum selon notre technique. Deux semaines plus tard, on essaie par un petit repas préalable ou par l'administration préventive d'une quantité infime avant le repas déchaînant sérique d'éviter le choc. Trois cobayes, à jeun depuis 24 heures bien entendu, reçoivent, une demi-heure avant le repas choquant, un tout petit repas contenant 1 cc. de sérum et 3 cc. de bile. Et puis, après une demi-heure, on les soumet à l'épreuve classique. Ce dernier ne provoque qu'un choc très atténué. Deux autres cobayes, dans les mêmes conditions, reçoivent, au moyen du gavage et 30 minutes avant le repas sérique, 3 gouttes du mélange à parties égales bile et sérum. Pour ceux-ci, le choc d'épreuve est nul.

Deuxième série : peptones diverses. — On prépare vingt-huit cobayes par la méthode courante. On fait sept lots pour sept peptones. Treize jours après la fin de la préparation, les cobayes étant à jeun, on leur administre, 30 minutes avant le repas déchaînant, une petite quantité (3 gouttes) du mélange peptone-bile à parties égales. Et puis l'on procède au déchaînement du choc par le repas d'épreuve usuel. Chaque lot comporte deux cobayes sensibilisés à la peptone dont on essaie l'action préventive et deux autres préparés à une autre peptone. Dans les 30 minutes d'intervalle, entre l'administration préventive de la peptone et le repas peptonique déchaînant, seul le lot Ecrevisse offre quelques petits incidents. Le repas déchaînant contient une des peptones suivantes : Bœuf, Moule, (Euf, Ecrevisse, Perche, Porc et Raie. Six

cobayes sur vingt-huit ont pu manger sans aucun inconvénient. Neuf n'ont eu que des troubles bien légers. Le reste a souffert plus ou moins du choc. En règle générale, les cobayes hétérologues sont moins efficacement protégés que les cobayes homologues. De plus, ici encore, le pouvoir déchaînant d'un antigène l'emporte sur son pouvoir sensibilisant. Nous voyons donc que cette technique ne procure pas une protection parfaite.

Troisième série : la méthode des doses progressivement croissantes en administration buccale. — Le lot a), neuf cobayes préparés par les peptones, dix-huit jours après la sensibilisation sont mis en expérience. Ils sont à jeun depuis 24 heures. On leur administre à la pipette 2 gouttes du mélange à parties égales peptone-bile dédoublé de son volume d'une solution de NaCl à 0,9 %. Dix minutes après, on leur donne à la pipette toujours 3 gouttes du mélange pure bile-antigène ââ. Vingt minutes après la première dose, ils reçoivent 8 gouttes du même mélange. La moitié du lot est soumise à l'épreuve par le repas déchaînant trente minutes après la dernière prise d'antigène. La seconde moitié, où il y a un cobaye témoin non traité ainsi, est éprouvée quarante-cinq minutes après la dernière prise. Là, comme tout à l'heure dans la deuxième série, la protection laisse à désirer.

Le lot b) comprend quatre cobayes préparés par une peptone. Vingt-deux jours après la préparation et étant à jeun depuis 24 heures, on essaie la même méthode en se servant de l'antigène pur. Deux cobayes reçoivent de l'antigène sensibilisant, les deux autres

une autre peptone. On commence par une goutte de peptone pure administrée à la pipette. Trente minutes après, on donne à la pipette 3 gouttes. Une heure après, c'est 5 gouttes qu'on leur donne. Enfin, à la quatre-vingt-dixième minute, ils reçoivent 6 gouttes du mélange ââ peptone-bile. Le repas d'épreuve a lieu quatre heures après le début de l'administration antigénique préventive. Aucun des cobayes ne réagit au choc, la protection est donc suffisante. Rééprouvés quatorze jours plus tard, ils réagissent tous, ce qui prouve que cette méthode ne fait que prévenir le choc mais ne désensibilise pas.

Le lot c) de quatre bêtes sert à étudier l'action préventive d'une autre peptone. Dans ce lot, il y a deux cobayes préparés à la peptone dont on étudie l'action empêchante sur le choc et deux autres préparés à une autre peptone. Le vingtième jour (après la préparation) ils reçoivent, dans l'espace d'une heure, avec des intervalles de 5 à 10 minutes, des doses progressives allant de 1 à 10 gouttes du mélange : peptone, 1 partie, et NaCl à 0,9 %, 9 parties. Le lendemain, on reprend le même traitement par la peptone pure en allant par espaces de 5 à 10 minutes de 1 à 10 gouttes de peptone; cette séance dure une heure et demie. Enfin, le surlendemain, on reprend encore ce traitement, mais cette fois-ci on administre toujours par la bouche le mélange suivant : peptone 3 parties et bile 2 parties. On procède à des intervalles de 5' à 15' au gavage allant de 2 à 20 gouttes, le tout dure une heure et demie. Nous nous sommes servi de la peptone d'Ecrevisse dans ce lot, dont l'action cho-

quante est très forte; aussi, nous avons vu quelques légers incidents se produire au cours de ces séances. Vingt-quatre heures après cette préparation et les animaux étant à jeun, on les éprouve comme d'habitude : il n'y a plus de choc. Nous avons vérifié ce résultat deux semaines plus tard; encore cette fois-ci, il en a été de même. Ceci nous a incité à conserver ces cobayes.

En effet, quelques semaines plus tard, nous les avons resensibilisés, par la voie digestive toujours, à une autre peptone et déclanché le choc avec celle-ci. Ce lot est l'unique exemple de désensibilisation parfaite.

Le lot d) comprend douze bêtes, dont six sensibilisées au lait et six à la peptone. Un premier sous-groupe, composé de quatre cobayes-lait, est traité par une méthode semblable comme le lot c). Le premier jour (quatorzième après la sensibilisation), on donne du lait dilué au cinquième dans le sérum physiologique : en une heure, par prise espacée de 5 à 10 minutes, on part d'une goutte de ce mélange pour aboutir à 10 gouttes. Le deuxième jour, on refait la même chose avec du lait pur et enfin le troisième jour on reprend le même traitement, mais avec du lait (3 parties) additionné de bile (2 parties) et en commençant par 2 gouttes pour atteindre 20 gouttes. Ce sous-groupe est éprouvé au lait, un mois après ce traitement, par les moyens usités. Deux cobayes ne réagissent pas, deux sont légèrement touchés. Le second sous-groupe, composé de deux cobayes-lait et de deux cobayes-Œuf et traitement dans les conditions identiques au pre-

mier sous-groupe par l'administration du lait éprouvé le vingtième jour après ce traitement, présente quelques légers troubles. Enfin le troisième sous-groupe comporte quatre cobayes-Ecrevisse. Ils sont traités par le lait dans les conditions déjà exposées et éprouvés le douzième jour. Comme cette date est assez rapprochée du traitement subi, le choc est infiniment atténué, pour ne pas dire nul.

Quatrième série : essai de prévention du choc par l'injection préalable d'antigène. — Cette série est composée par huit cobayes préparés aux peptones. Ces bêtes sont en période de sensibilité et à jeun depuis 24 heures. Une demi-heure avant le repas déchainant, on leur injecte une petite dose ($1/4$ de centimètre cube) de l'antigène auquel on va les éprouver par la voie digestive. Quatre cobayes reçoivent l'antigène en injection sous-cutanée dont deux sont sensibilisés par lui et deux autres préparés par une autre substance. Quatre sont injectés par la voie intra-péritonéale à la même dose et avec la même disposition. L'injection provoque quelques troubles immédiats chez les cobayes soit homologues, soit hétérologues. La protection que devrait procurer cette injection parentérale est moins efficace que celle déterminée par l'ingestion de l'antigène.

Influence des lésions artificielles du foie et de l'intestin sur le choc anaphylactique digestif. — Huit cobayes sont sensibilisés par la technique courante au sérum. Quatre de ceux-ci serviront pour l'étude de l'influence des lésions hépatiques provoquées;

quatre autres pour celles des lésions intestinales provoquées. Aussitôt que la sensibilisation est finie, le premier lot sera soumis à l'action des vapeurs de la tetrachloréthane dans l'intention de créer un ictère. Le second lot recevra de l'huile de croton afin que celle-ci crée des lésions intestinales. Le premier lot, pendant treize jours consécutifs, est exposé sous une cloche de verre d'une contenance de dix litres environ et a respiré des vapeurs de tetrachloréthane introduite sous la cloche. Chaque jour, on fait une séance d'une heure, soit au total 13 heures d'inhalation. Le quatorzième jour, deux de ces cobayes présentent un léger ictère. Leur muqueuse conjonctivale et buccale est légèrement teintée en jaune, tandis que les matières sont plus ou moins décolorées. Le second lot, aussitôt après la sensibilisation, sera soumis à l'ingestion de l'huile de croton (le mélange qu'on donnait était composé ainsi : huile de croton, 50 gouttes dans 50 grammes d'huile d'olive). Journallement on ajoutait dans leur nourriture de 15 à 50 gouttes de ce mélange, soit 9 grammes, ce qui équivaut à 9 gouttes d'huile de croton pure. Cette dose est très grosse et l'état général de ces cobayes s'en ressent. Aussitôt cette préparation nocive finie, les cobayes sont à jeun pendant 24 heures et on les soumet à l'épreuve digestive. Le choc obtenu chez les uns et chez les autres n'offre pas de particularités. Les lésions certaines du foie et de l'intestin n'ont pas aggravé l'intensité du choc. Nous n'avons pas cru utile de continuer des expériences de ce genre.

Moyens de diagnostics de l'anaphylaxie digestive

Nous avons eu recours d'abord à la pratique de la cuti-réaction et puis nous avons pratiqué la transmission passive de l'anaphylaxie et des essais d'anaphylaxie in vitro.

Trois cobayes sensibilisés au sérum et dix-sept jours après cette préparation, serviront pour l'étude de la cuti-réaction au sérum. On épile une région assez étendue du flanc et puis on rase soigneusement les poils. Sur la peau mise ainsi à nu, on pratique quelques incisions légères au bistouri. Avec un tampon de coton imbibé de sérum, on fait des frictions énergiques à cet endroit. Les cobayes ont été soigneusement examinés pendant les 48 heures consécutives. On a jamais constaté aucune réaction locale. Quatre autres cobayes, dont deux sensibilisés au sérum et deux au Bœuf serviront pour la cuti-réaction au Bœuf. Le dix-neuvième jour après la préparation, on épile une région sur le flanc droit de chaque animal de la grandeur d'une pièce de 2 francs et on la rase. Après avoir fait à ce niveau quelques traits au bistouri, on attouche la plaie avec un tampon de coton imbibé de Bœuf. Ils sont suivis pendant 48 heures de près, mais on n'a jamais aperçu aucune réaction locale. Alors nous eûmes l'idée d'explorer si du fait de cette cuti-réaction leur sensibilité n'était pas modifiée, et pour cela nous les avons soumis au repas d'épreuve à la peptone de Bœuf. L'observation poursuivie d'une heure et quart ne nous fit remarquer que quelques esquisses de prurit. Nous injectâmes alors sous la

dure-mère quelques gouttes d'écrevisse; les animaux n'en furent nullement incommodés. Enfin, dans notre lot d'anaphylaxie chronique, au cours du quatrième mois, on pratique la même cuti-réaction sur deux cobayes; aucune réaction notable. Ainsi, nous voyons que la cuti-réaction est en règle générale négative chez le cobaye et pour cette raison ne peut servir comme moyen de diagnostic.

L'essai de la transmission passive de l'anaphylaxie ne nous a pas non plus donné de succès. On sensibilise un certain nombre de cobayes à des peptones diverses. Ces bêtes-là nous fourniront le sérum nécessaire pour cette expérience. Quand ils étaient à une période où la sensibilité anaphylactique est certaine, nous les avons saignés à blanc au niveau de la carotide. Cette opération est pratiquée avec la plus grande asepsie. Le sang de chaque groupe sensibilisé à une même peptone est récolté dans un même flacon. On laisse déposer le sérum et aussitôt qu'il est devenu limpide, on le décante. Nous prenons alors quatre cobayes absolument neutres et ils reçoivent sur-le-champ chacun 5 cc. de sérum des cobayes anaphylactisés par une injection intra-péritonéale. On les garde en observation pendant 30 minutes : ils ne manifestent pas de troubles. Moins de 24 heures après cette préparation, ils sont tous choqués par la peptone respective au sérum sensibilisant. On les éprouve par la voie sous-durale en injectant environ 1/10^e de centimètre cube de la peptone donnée. Trois sur quatre ne réagissent nullement. Un seul, ayant reçu du sérum d'un cobaye sensibilisé à l'Œuf et étant injecté

lui-même à l'Œuf, présente quelques convulsions et du prurit. Cette expérience n'est nullement concluante : les peptones seules sans aucune préparation anaphylactique sont capables de provoquer des réactions si on les injecte à cette dose par la voie intra-cérébrale.

Nous avons pratiqué également l'*essai de l'anaphylaxie in vitro*. Dès que nous avons eu le sérum limpide provenant des cobayes sensibilisés par la voie digestive, nous avons fait un mélange de ce sérum avec l'antigène sensibilisant dans la proportion : 3 parties de sérum pour 2 parties d'antigène. Ce mélange laissé à la glacière 24 heures reste absolument limpide. Nous prenons cinq cobayes neutres. L'un d'eux, à titre de témoin, reçoit 1/10^e de centimètre cube de ce mélange par injection intra-cérébrale. D'ailleurs, c'est le seul qui mourra 3 heures plus tard ; malheureusement, il est mort au chenil sans qu'on puisse savoir de quelle façon. Il a reçu le mélange du sérum cobaye-Ecrevisse plus peptone d'Ecrevisse. Les quatre autres, dont deux ont reçu une injection intra-cardiaque de ce mélange à la dose de 1 cc. et les deux autres une injection intra-péritonéale à la dose de 3 et 5 cc., n'ont eu absolument aucune manifestation de choc. Là non plus nous ne pouvons rien conclure.

Ayant abordé ce sujet, il est intéressant de faire mention du fait suivant : Dans notre lot des cobayes de l'anaphylaxie chronique, une femelle nous a mis bas deux cobayes que nous avons gardés précieusement. Sa mise bas a eu lieu au cours du quatrième

mois de notre expérience. Quand ils ont atteint une taille suffisante, c'est-à-dire à l'âge de 4 mois à peu près, nous les avons soumis à l'épreuve digestive sans obtenir aucun résultat.

En résumé : Le cobaye est le sujet de choix pour l'étude de l'anaphylaxie digestive expérimentale. Avec le lapin, nous n'avons eu que des échecs. On prépare les animaux en leur faisant absorber pendant huit jours dans leur nourriture la substance pour laquelle on désire créer l'anaphylaxie en l'additionnant d'une bile hétérogène. La toxicité des produits dont on se sert doit être étudiée au préalable.

La symptomatologie de choc digestif est typique. Des phénomènes d'ordre cutané sont constants. Les autres troubles : respiratoires (hoquet), les secousses, la mise en boule accompagnée de hérissément, de nombreuses mictions et défécations dépendent de l'activité de l'antigène déchainant.

La bile est indispensable; seule, elle ne sensibilise pas, mais elle favorise la sensibilisation; elle est incapable de déclancher le choc, mais sans son concours on ne peut pas provoquer ce dernier.

Un grand nombre de substances protéiques est apte à créer l'anaphylaxie digestive et de provoquer le choc digestif. La valeur préparante de ces substances n'a pas de grande importance : toutes arrivent à sensibiliser les animaux qui en ingèrent. Par contre, leur pouvoir déchainant joue un grand rôle. En effet, peu importe la substance préparante, l'intensité du choc est régie par la substance déchainante. Un cobaye sensibilisé à la Moule, par exemple, réagira violemment

à l'ingestion secondaire de l'Ecrevisse et le réciproque n'est pas vrai. La peptone d'écrevisse est la plus choquante. Le sérum, la peptone de bœuf, la peptone de porc, le lait, la caséine lactique, sont d'une activité déchainante moyenne. La peptone de moule, celles de raie et de perche sont les plus faibles. La peptone de légumineuse est la moins choquante de toutes. La spécificité n'est pas absolue. Nous avons créé des chocs directs et croisés et il n'existe aucune différence au point de vue de la netteté des symptômes entre les deux.

Il y a possibilité de créer une anaphylaxie digestive chronique. Au cours de celle-ci, les animaux deviennent de plus en plus réfractaires aux chocs digestifs. Après cette première période, l'hypersensibilité nouvelle apparaît due, non plus à la sensibilité anaphylactique, mais conditionnée par l'existence des lésions hépatiques et des troubles fonctionnels. Cette résistance plus accusée n'existe pas seulement à l'égard des substances protéiques. Elle entre en ligne de compte vis-à-vis d'autres toxiques tels que la strychnine. Cette résistivité, exagérée au début, fait place plus tard à une hypersensibilité.

L'antianaphylaxie digestive est possible. Ses modalités sont variables. Tantôt temporaires, tantôt plus durables, elles dépendent des moyens mis en œuvre pour créer la prévention. Celle-ci est banale et répond au mécanisme « un petit choc protège contre un grand choc » si l'on administre une seule petite dose préalable. En employant une technique plus parfaite, on peut éluder les accidents. Mais, en réalité, on ne désen-

sibilise pas, il s'agit toujours d'une prévention temporaire. L'immunité peut succéder à la sensibilité exagérée, mais on ne peut pas faire récupérer leur état antérieur neutre aux cobayes traités.

Les cuti-réactions ne sont pas un moyen de diagnostic sûr. Bien plus, elles sont la plupart du temps négatives. En tous cas, on peut s'en servir pour prévenir le choc. Nous n'avons pas pu réaliser la transmission passive de cette variété d'anaphylaxie. Les tentatives d'anaphylaxie *in vitro* ont échoué également.

Anaphylaxie digestive aux substances ternaires et aux médicaments

L'huile d'olive et la glucose en solution aqueuse se prêtent aux essais d'anaphylactisation. Parmi les médicaments, nous avons choisi la quinine et l'antipyrine dont l'usage répandu a déjà prouvé copieusement qu'ils provoquent des accidents variables. Des travaux expérimentaux ont déjà envisagé cette question.

Première série : anaphylaxie digestive aux hydrates carbonés et aux graisses. — Nous avons préparé une solution de glucose pure à 25 %, qui nous servira comme antigène. Naturellement, cette solution est stérilisée. Parmi les matières grasses, nous avons choisi l'huile d'olive. Quant au principe de la préparation, il ne diffère pas de ce que nous avons fait pour les protéines. Nous mettons en expérience cinq cobayes pour étudier le glucose et cinq cobayes pour l'huile d'olive. Avant d'entreprendre la préparation

à ces corps, on pèse tous les cobayes et on le refera après celle-ci. La première ingestion n'a lieu qu'après 24 heures de jeûne. Elle est surveillée pendant une heure et demie : dans les deux lots on n'a pu observer aucun incident. Cette préparation dure huit jours. Pour le glucose, nous donnons 5 cc. de la solution ci-dessus et en plus 3 cc. de bile par cobaye et par jour dans la nourriture. Quant à l'huile, nous donnons également 3 cc. de celle-ci et autant de bile par animal chaque jour. La pesée postérieure à la préparation ne relève pas de différence pondérale.

Au seizième jour, on pratique les épreuves; inutile d'insister sur les détails car elles se pratiquent comme pour les protéines. Dans la série « glucose », c'est l'échec absolu. Dans la série « huile d'olive », nous prenons deux témoins qui sont sensibilisés au Bœuf. Cette série réagit à l'ingestion de l'huile-bile. Il n'y a aucune différence avec ce que l'on observe dans le choc courant d'anaphylaxie digestive aux corps albuminoïdes. La crise évolue de la même façon et dans les mêmes délais. La symptomatologie est identique dans les deux cas.

Deuxième série : anaphylaxie aux médicaments. — Il était nécessaire d'abord de déterminer les doses toxiques des substances employées. La solution d'*antipyrine* employée contient 2,90 gr. % de médicaments. La *quinine*, sous forme de chlorhydrate de quinine neutre, est en solution à 6,80 gr. %. L'une et l'autre sont dissoutes dans l'eau distillée. La concentration de ces solutions est à peu près isomoléculaire d'une solution de NaCl à 9 pour 1.000. La toxicité de l'anti-

pyrine est négligeable : nous avons pu aller jusqu'à 5 centigrammes de médicaments par 100 grmmes de poids de cobaye sans aucun inconvénient. Ceci par la voie péritonéale. 1 cc. de la solution quinique employé représente 0,049 gr. d'alcaloïdes (1 gr. de chlorhydrate neutre titre 73,3 % d'alcaloïdes et la solution utilisée étant à 6,8 gr. %, nous trouvons l'équivalence de 0,049). L'injection de quinine, qui est toxique et déclanche les accidents sérieux chez l'animal injecté, devient mortelle à la dose de 0,015 grammes d'alcaloïdes par 100 grammes de poids vivant de cobaye.

L'expérience porte sur quatorze cobayes : cinq préparés à l'antipyrine, cinq à la quinine et quatre témoins sensibilisés au Bœuf. La préparation se fait de la façon connue. Les pesées effectuées avant et après montrent que les cobayes ont plutôt gagné du poids. La première ingestion est précédée de 24 heures de jeûne et ce repas est surveillé comme d'habitude. On ne note aucun trouble. La série antipyrine reçoit 4 cc. de la solution ci-dessus et 3 cc. de bile par animal et par jour. La série quinine, 3 cc. de la solution citée avec autant de bile par cobaye et par jour. La préparation se fait en huit jours. L'épreuve a lieu le seizième jour. Pour celle-ci, ils sont laissés à jeun 24 heures. Et le repas déchainant est préparé comme pendant la préparation. A la série « antipyrine », comme à la série « quinine », on ajoute deux témoins par série qui sont sensibilisés au Bœuf. Le choc se déclanche comme dans l'anaphylaxie banale aux protéines. Son évolution et ses caractères conservent le même cachet. L'antipyrine est plus active que la qui-

nine. Les témoins réagissent moins bien, mais ils réagissent tout de même. La comparaison entre les deux séries (corps gras et médicaments) est en faveur des premiers au point de vue de leur activité.

En résumé : Certaines substances ternaires (huile d'olive) se prêtent à l'étude expérimentale de l'anaphylaxie. Avec le glucose nous n'avons pas obtenu d'anaphylaxie. L'huile d'olive nous a donné des résultats positifs et même des cobayes préparés à une protéine réagissent tout aussi bien à cette matière grasse. Les médicaments sont également capables de provoquer l'anaphylaxie digestive. Nous avons étudié la quinine et l'antipyrine. Ces deux substances sont moins actives que l'huile d'olive. Les cobayes préparés à une protéine répondent par un choc à l'ingestion seconde de ces médicaments.

Sensibilité primaire

Nous avons vu que les peptones dont nous nous sommes servi étaient capables de provoquer des accidents et même de tuer en première injection. Si on pousse l'injection par la voie sous-durale et que par tâtonnements on arrive au voisinage de la dose toxique limite tolérable, on peut déclancher des chocs qui en tous points rappellent le vrai choc anaphylaxique.

Nous avons cru utile de conduire des recherches dans cette voie pour voir si l'ingestion ne peut provoquer quelque chose de semblable. Cinq cobayes sont soumis à la préparation uniquement biliée pendant

huit jours et avec la dose coutumière de 3 cc. par animal et par jour.

Lorsque les cobayes absorbent la totalité du dernier repas préparant, on les laisse à jeun jusqu'au lendemain, puis on les éprouve par le mélange bile-sérum. Nos cinq cobayes ainsi traités réagissent à cette première ingestion sérique aussi bien que s'ils étaient sensibilisés au sérum. Il y a un choc net qui ne diffère en rien des autres chocs que nous avons obtenus chez des animaux préparés parfaitement. Auparavant, nous avons vu que la bile ne sensibilise pas. On ne peut donc parler de la sensibilité au sens de l'anaphylaxie. Force est d'admettre qu'il s'agit du choc protéidique direct.

Comment l'expliquer ? La bile, par son action détergente, a rendu la muqueuse intestinale perméable aux produits qu'elle ne laisse pas passer à l'état normal. La bile n'est donc qu'un moyen pour ainsi dire physiologique qui permet d'annihiler la barrière intestinale infranchissable aux produits de la digestion. C'est le passage exceptionnel des molécules d'une substance albuminoïde étrangère à travers cette muqueuse gardienne qui détermine le choc. Comme nous le verrons au chapitre de l'anatomie pathologique, la bile ne lèse pas la muqueuse intestinale et ne crée pas de désordres qui laisseraient leur signature anatomique. Ce phénomène est donc purement d'ordre fonctionnel. Pour que ce choc direct puisse se produire, il est de toute nécessité de pratiquer l'épreuve digestive immédiatement après la préparation bilieuse. La perméabilisation intestinale créée par l'action détersive de la bile hétérologue ne dure que quelques

jours. Si on laisse passer une dizaine de jours, la muqueuse recouvre son intégrité fonctionnelle et empêche le passage des molécules albuminoïdes insuffisamment dégradées.

Ce succès obtenu nous a mis sur la voie de répéter cette expérience avec d'autres substances protéiques, ternaires ou médicamenteuses. Pour réaliser cette expérience nous avons préparé une série de quinze cobayes uniquement grâce aux repas biliés pendant huit jours. Comme tout à l'heure, le lendemain matin après la préparation et les cobayes étant à jeun, on refit la même expérience avec les substances suivantes : lait, caséine lactique, huile d'olive, quinine et antipyrine. Pour chaque substance, on a fait un lot de trois cobayes. Chaque repas d'épreuve est fait à la dose coutumière de la substance employée. La série-lait réagit faiblement. La série-caséine est plus sensible. De même pour la série-huile d'olive. La série-quinine présente les réactions les plus accusées : un cobaye nous offre des symptômes qui sont du domaine de l'ivresse quinique. La série-antipyrine présente un choc typique.

Enfin, dans le lot de nos sujets en ànaphylaxie digestive chronique avancée (au cours du quatrième mois) nous avons pu reproduire ce choc direct sans préparation biliée préalable. Trois de ces sujets sont à jeun depuis 24 heures et sans sérum dans le repas d'épreuve.

Les cobayes mangent, et 20 à 30 minutes après le début du repas, les malaises commencent. Pour comparer l'intensité de ce choc, le même jour, nous avons

éprouvé au repas sérique et bilié leurs témoins. Un observateur non averti et ne connaissant pas leur histoire clinique mais ne voyant que les symptômes n'aurait jamais pu reconnaître lequel des deux groupes est en choc sérique, lequel en choc protéidique direct.

En résumé : Tout comme pour la voie parentérale, la voie digestive est susceptible de se prêter à la production des chocs primaires ou directs sans aucune sensibilisation antérieure. Nous avons réalisé des chocs directs en première ingestion vis-à-vis des substances albuminoïdes et autres. Ce choc ne diffère guère du choc obtenu par la seconde ingestion après la sensibilisation. Il est dû à une perméabilisation de la muqueuse intestinale que fait naître une préparation particulière à la bile étrangère absorbée par la bouche. Dans l'anaphylaxie digestive chronique, lorsque les troubles fonctionnels intestinaux et hépatiques se font jour, et à plus forte raison, lorsque l'administration prolongée d'une albumine a constitué des lésions, la muqueuse du tube digestif se laisse franchir par des molécules imparfaitement digérées qui peuvent provoquer le choc.

Anatomie pathologique

Grâce à l'accueil obligeant que nous avons trouvé au Laboratoire d'Anatomie Pathologique et au Laboratoire d'Histologie de notre Faculté, nous avons pu compléter certains détails de notre thèse. Nous remer-

cions vivement M. le Professeur agrégé R. Noël et M. le Docteur J.-F. Martin, préparateur d'anatomie pathologique, qui ont bien voulu nous prêter leur gracieux concours. C'est grâce à leur compétence que nous pourrons rédiger ces quelques lignes.

Nous avons déjà parlé de l'action de la bile sur la muqueuse intestinale à plusieurs reprises. De même dans le chapitre d'anaphylaxie chronique, nous avons dit quelques mots sur l'état histologique du foie et de l'intestin de ces cobayes. Les notions expérimentales que nous avons acquises ont besoin d'avoir leur confirmation histologique. Fonctionnellement, les moyens que nous avons mis en œuvre ont modifié l'état de la muqueuse du tube digestif et de la cellule hépatique. Les examens cytologiques pratiqués dans les laboratoires cités plus haut n'ont fait que confirmer nos idées. Nous avons toujours fourni pour la comparaison des organes correspondants provenant des cobayes sains chaque fois que nous envoyions des pièces intéressantes à ces laboratoires. Les examens histologiques sont faits par les méthodes courantes : fixation au Bouin, coloration trichromique de P. Masson. Le foie a été fixé en plus au sérum formolé et soumis à la chromisation pour juger de l'état du chondriome. L'absorption simple du sérum prolongée huit jours comme nous le faisons pour préparer nos animaux ne provoque aucune lésion soit macroscopique, soit histologique.

Préparation biliée pendant huit jours. — Les animaux sont sacrifiés immédiatement à la fin de ce traitement. Leur autopsie est négative. A l'examen

histologique on trouve : intestin grêle, lésions discrètes portant sur les cellules de revêtement; état vasculaire du cytoplasme ou condensation protoplasmique au pôle apical avec disparition de la bordure en grosse. Par endroits, ces cellules hypertrophiées font saillie dans la lumière intestinale. Ces lésions ne sont pas généralisées mais parcellaires et se rencontrent surtout au sommet des papilles. Abondants éléments cellulaires (lymphocytes et plasmocytes) dans les axes conjonctifs; les thèques intra-épithéliales sont bourrées de ces cellules. L'ingestion de la bile provoque au moment où elle a lieu des altérations du revêtement intestinal.

Nous avons sacrifié des sujets sensibilisés préparés par le sérum-bile au moment où ils étaient prêts à être choqués. A l'autopsie, pas de lésions macroscopiques. L'examen histologique montre : pas de lésions intestinales. Le foie est très vacuolaire. De grandes plages blanches s'étendent parmi les cellules hépatiques presque sans discontinuité du noyau à la périphérie. Des trabécules partent de la région péri-nucléaire et vont rejoindre l'exoplasme circonscrivant ces plages. Les chondriosomes sont disséminés dans ces zones. A la périphérie des espaces portes, le chondriome se montre granuleux. Plus à l'intérieur du lobule apparaissent des formes filamenteuses rares et difficiles à discerner par suite du tassement des chondriosomes. Autour des veines sus-hépatiques, vacuoles abondantes sans qu'on puisse dire s'il s'agit là d'un phénomène d'autolyse ou de suppléance.

Ces ces sujets, les lésions intestinales décrites tout à l'heure se sont déjà réparées.

Nous avons sacrifié un cobaye en plein choc : 90 minutes après le début du repas déchainant et 75 minutes après le début des accidents anaphylactiques. Son autopsie : congestion générale des viscères et léger œdème pulmonaire. Microscopiquement : a) foie : congestion des vaisseaux, surtout des capillaires radiés, donnant l'aspect classique de foie cardiaque; cytoplasme cellulaire granuleux; le chondriome semble frappé d'autolyse massive; b) poumon : capillaires inter-alvéolaires gorgés de sang; pas d'exsudation inflammatoire dans les alvéoles; par ailleurs, plages d'atélectasie au sein desquelles existent des zones emphysémateuses. Ces lésions correspondent aux congestions viscérales quelconques. A retenir spécialement la congestion veineuse sus-hépatique qui éclaire les lésions de l'anaphylaxie digestive chronique.

L'animal est sacrifié au cours du troisième mois de l'*anaphylaxie digestive chronique*.

Son autopsie est négative. L'examen histologique révèle : a) intestin : dégâts siégeant en surface, culs de sac glandulaires normaux, bordure en brosse disparue par places, cellules souvent très hyperplasiées, légères réactions inflammatoires à polynucléaires dans l'axe conjonctivo-vasculaire et surtout apparition des masses éosinophiles dégénérées avec des noyaux pycnotiques; b) foie : plusieurs foyers de nécrose sous-capsulaires s'enfonçant en coin dans le parenchyme; dégénérescence acidophile des cellules avec nécrose de coagulation; morcellement et noyaux rares et pycnotiques. Ces foyers nécrotiques sont nettement limités par quelques rangées de cellules ne gardant

plus la disposition trabéculaire, mais tassées entre elles. Leurs contours sont flous; elles s'individualisent par des noyaux plus gros que normalement avec des membranes périnucléaires nettes. Dans leur intérieur, réseau chromatinien discret semé de deux à trois nucléoles; quelques mitoses. Le cytoplasme de ces cellules est plus basophile que normalement. La transition entre ces foyers et le parenchyme normal est brusque.

En général, les lésions sont parcellaires et prédominent autour des veines sus-hépatiques. Les régions périportales sont épargnées. Les canalicules biliaires sont intacts. Des hémorragies discrètes autour des veines sus-hépatiques suffisantes pour écraser les travées cellulaires et pour provoquer une réaction inflammatoire de voisinage à leucocytes. La réaction générale des cellules hépatiques se traduit encore par des mitoses fréquentes. Le chondriome est en bon état. Le foie fonctionne tant au voisinage des espaces portes que dans les régions péri-sus-hépatiques, où l'on voit autour de certaines veines sus-hépatiques une distension des capillaires inter-tubulaires par du sang ou par un liquide œdémateux.

En général, l'histologie montre que la sensibilisation dans l'anaphylaxie digestive peut se produire grâce à des lésions essentiellement temporaires de la muqueuse intestinale provoquées par ingestion d'une bile hétérogène. A travers cette muqueuse altérée, les protéines sensibilisantes peuvent passer. La cellule hépatique peut présenter des fines lésions occasionnées par l'ingestion des protéines non modifiées par

la barrière intestinale. Dans l'anaphylaxie chronique, nous avons vu les lésions décrites; on comprend ainsi pourquoi nous avons pu facilement empoisonner nos cobayes.

En résumé : La bile détermine des lésions temporaires de la muqueuse intestinale après une absorption de celle-ci pendant huit jours. Ces lésions sont discrètes et ne touchent que le revêtement intestinal. Comme elles ne sont pas profondes, elles disparaissent rapidement et après deux semaines, on n'en trouve plus de traces. La préparation par le sérum-bile entraîne quelques altérations fines de la cellule hépatique. Ces altérations prédominent autour des veines sus-hépatiques. Le choc touche le foie grâce à la congestion viscérale classique dans les manifestations du choc anaphylactique. Le foie d'animaux choqués à l'examen histologique donne l'aspect classique de foie cardiaque. L'anaphylaxie digestive chronique détermine des lésions intestinales et hépatiques. L'intestin offre des dégâts siégeant en surface et sa bordure en brosse disparaît par places. Il y a aussi de légères réactions inflammatoires disséminées. Dans le foie, on peut trouver des foyers de nécrose de coagulation. Les lésions hépatiques constatées sont parcellaires et prédominent autour des veines sus-hépatiques.

TROISIÈME PARTIE

Considérations générales

Nous allons tenter de tirer quelques idées générales qui se dégagent des faits expérimentaux exposés et nous efforcer d'interpréter les phénomènes que nous avons observés, touchant, chemin faisant, quelques points intéressants mais encore obscurs de la pathologie générale.

Il nous faudra rappeler quelques notions physiologiques indispensables à la compréhension des manifestations déterminées par l'anaphylaxie digestive ou par les chocs dus à la sensibilité primaire. Avant de voir de quelle façon se produit la sensibilisation entérale que nous avons toujours employée.

Une des idées directrices de nos recherches était de nous conformer autant que possible aux conditions physiologiques normales. Bien qu'il soit difficile de conclure de l'animal à l'homme, nous avons surtout eu en vue d'apporter aux médecins des notions

utiles applicables en clinique humaine et pour cela nous nous sommes toujours inspirés des conditions observées en pathologie humaine pour dresser le plan de nos expériences.

Nous avons continuellement surveillé l'état général de nos animaux. N'ayant pas d'autres moyens de connaître leur condition physiologique, les pesées régulières nous ont renseigné sur les divers régimes auxquels nous les soumettions. Leur poids, exactement enregistré au début de l'expérience, l'était aussi au cours de celle-ci. Et nous pouvons dresser ce tableau général : 75 % d'animaux conservent leur poids; 15 % d'animaux ont gagné plus d'un dixième de leur poids initial et enfin 10 % seulement ont vu leur poids diminuer également d'un dixième de leur poids initial. Tout naturellement, nous avons eu dans le grand nombre d'animaux employés (plus de 300), quelques femelles gravides qui ont mis bas sans accident. Nous n'avons pas tenu un compte exact de leur nombre, mais nous pouvons affirmer qu'aucun cas d'avortement ne s'est produit. L'allaitement s'est passé normalement et les petits étaient aussi bien portants que leur mère.

Il est certain que les phénomènes anaphylactiques observés en clinique humaine après certains repas sont dus non pas aux albumines brutes constitutives des aliments, mais bien aux produits plus ou moins désintégrés de celles-ci et cependant non complètement digérés par les sucs digestifs. Ignorant l'action exacte des ferments digestifs du cobaye sur les albumines employées à l'état pur et dans l'impossibilité

de régler à volonté leur degré de désintégration, il nous a paru légitime de recourir d'emblée à des produits arrêtés à un degré connu de digestion. En plus, nous avons étudié deux albumines naturelles : le sérum de cheval et le lait de vache à titre de comparaison.

L'emploi des produits bien caractérisés nous a donné la satisfaction d'obtenir des résultats constants toujours identiques pour une même substance et de ce fait comparables entre eux. Ces produits, que la maison qui les préparait a dénommé « peptones » sont obtenus à partir des albumines ordinaires. Nous avons déjà exposé dans la deuxième partie comment on les préparait et nous nous sommes suffisamment expliqués sur leurs caractéristiques chimiques. Somme toute, ce sont des produits plus ou moins digérés par des moyens artificiels chimiques ou biologiques et dont la dégradation s'arrête à un degré connu. Par leur nature, ils sont à peu près équivalents aux produits que l'on trouve au cours de la digestion dans l'intestin grêle. Nous avons exactement déterminé leur toxicité propre avant de nous en servir. Quant à la dose employée en ingestion et qui correspond à 0,3 gr. de peptone pure, elle n'a rien d'excessif et les cobayes normaux la supportent admirablement. Il est classique de dire qu'il faut « plutôt une indigestion que l'ingestion » pour créer l'anaphylaxie digestive. Cette idée-là nous paraît exagérée et nous sommes bien loin des techniques de certains auteurs qui administraient à un cobaye moyen de 4 à 500 gr. jusqu'à près de deux œufs par jour au bien environ 100 gr.

de lait. Dans ces conditions, on a le droit de penser tout aussi bien à une intoxication protéique banale qu'à l'anaphylaxie. Mais il est vrai qu'à ce moment-là on ne connaissait pas l'action adjuvante de la bile.

Les antigènes employés peuvent être envisagés comme agents préparants et comme agents déchaînants. En règle générale, ils sensibilisent tous bien. Quant à leur pouvoir choquant, il y a de très grosses différences. Cela ne tient probablement pas à leur composition chimique, comme nous l'avons vu pour les peptones, elle est à peu près la même pour toutes. On peut établir une échelle de leur activité choquante au sommet de laquelle se trouve l'Ecrevisse. Le sérum, le Bœuf, le Porc, le lait et la Caséine sont doués d'une activité moyenne. La Moule, la Raie et la Perche sont au bas de l'échelle. Enfin, la plus faible de toutes ces substances est la Légumineuse. Le mélange de toutes ces peptones — la Polypeptone — ne présente pas la somme d'activité de tous ses composants : elle est bien inférieure à l'Ecrevisse, mais elle l'emporte sur la Moule, par exemple. La valeur antigénique du lait et du sérum est classique.

La bile doit retenir plus particulièrement notre attention. Ne rend-elle pas en quelque sorte possible, grâce à son concours, la production de cette anaphylaxie ! En effet, nous avons vu qu'il est bien difficile de déterminer la sensibilisation digestive et presque impossible aux substances protéiques seules de déclancher le choc. Il est connu que la bile accélère l'absorption intestinale. Elle précipite les albumines en milieu acide pour les redissoudre vite par son

excès. Elle empêche la mucinase de coaguler le mucus de l'épithélium intestinal; par son action zymosthénique elle renforce l'activité des ferments. Etant cholagogue, elle excite l'excrétion biliaire normale et ainsi balaie, grâce à cet appoint, la muqueuse digestive, en provoquant la desquamation des cellules de revêtement épithélial. Les expériences classiques de Dastre et de Oddi ont démontré l'innocuité des très grosses doses de bile en ingestion. Dastre a administré 100 et 200 cc. de bile hétérogène à des chiens de 10 kilogrammes environ, qui engraisaient à ce régime. Oddi a réalisé la fistule cholécysto-gastrique sans aucun inconvénient pour l'animal. Nous ne donnions que 3 cc. par jour. Les cobayes la toléraient admirablement à condition qu'elle soit fraîche. Les données pondérales dont nous avons fait état ci-dessus, en fournissent une preuve. Nous avons prouvé par des expériences à l'appui qu'elle ne pouvait pas fausser nos résultats, ni pour la sensibilisation, ni pour le déchaînement du choc.

En possession des données fournies par l'examen histologique, nous arrivons à concevoir comment elle agit pour favoriser la préparation et le choc digestifs. Elle rend la muqueuse intestinale perméable aux produits sensibilisants en décapant l'épithélium de revêtement. L'étude histologique des pièces provenant des cobayes préparés à la bile a démontré des modifications légères qui ne sont que temporaires et qui disparaissent en deux semaines environ totalement. Le seul reproche qu'on puisse lui adresser c'est qu'elle est capable de provoquer une nécrose de coagulation

des cellules hépatiques. Et, en fait, l'examen histologique a révélé l'existence de cette lésion dans les foies d'animaux en état d'hypersensibilité digestive chronique. Mais comme le sérum administré en même temps que la bile est tout aussi capable de créer ces altérations hépatiques, on ne saura trop dire de qui relèvent celles-ci.

Cette action décapante a été utilisée dans d'autres domaines pour l'expérimentation. Besredka ne l'a-t-il employée pour vaincre l'immunité locale naturelle de lapins vis-à-vis du bacille d'Eberthe et encore pour vacciner ces même animaux contre le même bacille. MM. Sedan et Hermann obtiennent des résultats positifs dans l'infection éberthienne expérimentale chez le cobaye au moyen de la propre bile de cet animal et de plus réalisent une kératite éberthienne chez un sujet infecté par instillation de bile dans le sac conjonctival sans injection locale de bacilles. Zoeller, avec ses collaborateurs, a pu créer à volonté une conjunctivo-kératite chez le cobaye aux divers microbes par instillation préalable de bile diluée. Ces exemples nous prouvent que la bile agit d'une façon identique sur toutes les muqueuses.

La sensibilisation n'est créée dans l'anaphylaxie entérale ou parentérale que par la pénétration des albumines étrangères dans le torrent circulatoire. La chose est excessivement simple pour la variété parentérale. Mais par la voie digestive, les sucs digestifs, par leur action, disloquent l'édifice complexe protéique et la barrière intestinale ne laisse passer que des produits complètement dégradés qui sont inaptes à

créer l'anaphylaxie. La perméabilisation intestinale obtenue par l'effet de la bile a complètement changé l'aspect du problème. La bile a balayé le mucus qui protégeait l'épithélium intestinal et a même mordu celui-ci. Ainsi modifiée, la paroi intestinale se laisse franchir plus aisément par des produits de digestion moins dégradés aptes à déterminer l'état d'hypersensibilité. Ce trouble fonctionnel est indispensable pour que l'antigène pénètre dans la circulation.

Le jeûne nous a été utile pour favoriser soit la sensibilisation, soit le choc. Pour la bonne raison d'abord que les cobayes affamés n'hésitaient pas à avaler la nourriture offerte; puis, pendant la période de jeûne, leur intestin se vidait et leur propre bile a nettoyé plus ou moins la muqueuse digestive; pourtant, sur ce point, tout le monde n'est pas d'accord. Lesné et Dreyfus avaient déjà avancé que le jeûne supprime le choc chez des animaux sensibilisés. Plus récemment, Pierret et Crampon ont défendu la même opinion en se basant sur leurs expériences de choc après 24 heures de jeûne, mais en réponse à leur communication, Zolog leur a opposé ses constatations toutes contraires.

Pour nous, nous avons nettement l'impression qu'un jeûne pas trop prolongé est favorable tout au moins sur le terrain où nous nous sommes placés, car dans des travaux antérieurs, tous les auteurs sont d'accord pour constater la difficulté de créer l'anaphylaxie par ingestion.

De même, ils sont tous d'accord pour dire que la voie rectale est bien plus pratique. Certains auteurs

ont voulu nier l'action protectrice de l'intestin et du foie. Le fait que l'injection par la veine porte permet de provoquer l'anaphylaxie et que d'autre part une macération de foie ou d'intestin mélangée à l'antigène et convenablement traitée, n'annule pas son activité déchaînante. Ils croyaient que les sucs digestifs rendent les albumines inaptés à créer l'anaphylaxie et en se basant sur les observations cliniques dans lesquelles, en réalité, il y avait des troubles intestinaux (entérite, indigestion ou dyspepsie) qui altéreraient le fonctionnement normal et ainsi permettaient, grâce à ces circonstances extraordinaires, d'éviter la transformation de ces albumines qui alors pénétraient dans le milieu intérieur telles quelles et devenaient sensibilisantes.

Nous avons pratiqué nous-même des expériences et essayé de créer des lésions artificielles du foie par la tétra-chloréthane ou de l'intestin par l'huile de croton. Nous n'avons pas obtenu des résultats plus satisfaisants malgré l'existence des lésions certaines de ces deux organes. Il est de notion classique que l'injection ou l'ingestion continue des albumines étrangères provoque des lésions hépatiques. Martin et Pettit, Gouget et Thibaut ont constaté déjà ces faits et décrit les lésions qui rappellent plus ou moins le foie cardiaque au début et puis plus tard le commencement d'une cirrhose périlobulaire.

Le choc, soit anaphylactique, soit primaire, est identique dans les deux cas par sa symptomatologie et par les conditions de réalisation. Ce choc primaire, dû à la sensibilité naturelle, existe pour de nombreuses

substances aussi bien protéiques que ternaires ou médicamenteuses.

Comme nous l'avons déjà maintes fois constaté, il n'y a aucune spécificité stricte dans ces phénomènes. Nous avons pu réaliser des chocs secondaires, soit directs, soit croisés, c'est-à-dire en nous servant du même antigène qui a préparé l'animal ou bien d'un autre. L'action des sucs digestifs n'est pas un empêchement aussi absolu qu'on a voulu le dire. En effet, nous avons réussi à sensibiliser des cobayes à la Légumineuse. Et pourtant, ces animaux mangent des légumes et leur tube digestif doit être parfaitement adapté pour digérer une substance végétale.

L'intensité du choc dépend uniquement de l'antigène employé pour déclencher celui-ci. Que l'animal soit préparé par une substance peu ou fortement choquante, peu importe. Il réagira toujours plus violemment à l'Ecrevisse qu'à la Moule, fût-il sensibilisé à la moule ou à l'écrevisse. Le réciproque n'est pas vrai : cobaye-Ecrevisse réagit faiblement à l'ingestion seconde de la Moule. Nous avons vu dans quelles conditions apparaît la sensibilité primaire et le rôle de la préparation biliée pour la créer.

Au cours de l'anaphylaxie digestive chronique, on observe une série de variations de la sensibilité. En mangeant de plus en plus souvent un antigène protéique, les cobayes finissent par devenir réfractaires à son action et le choc s'efface peu à peu pour disparaître à la longue.

Cette résistance, qui fait place à cet état de vulnérabilité exagérée, s'accompagne des modifications de

la résistance générale et locale. Les moyens de défense anti-toxiques voient d'abord s'exalter leur pouvoir. Il y a une augmentation de résistance non pas seulement à l'ingestion de la substance anaphylactisante en question, mais aussi à un corps toxique quelconque comme la strychnine. Nous en avons déjà fait mention dans une autre partie de ce travail. En les comparant avec des cobayes neutres, les cobayes de ce lot en état d'anaphylaxie digestive chronique et par rapport à la strychnine, qui se prête facilement à l'étude, sont environ trois fois moins sensibles que les cobayes normaux. C'est-à-dire, ils supportent impunément la dose mortelle pour les témoins.

Quels facteurs régissent cette exaltation des moyens de défense ? Est-ce une véritable immunité ou tout simplement un état réfractaire. Il est bien difficile de se prononcer.

Au fur et à mesure que l'anaphylaxie digestive chronique avance, cette résistance commence à fléchir. Un certain jour, les cobayes sont redevenus vulnérables. Alors, à l'épreuve digestive, on voit réapparaître peu à peu les symptômes habituels du choc dont l'intensité s'accroît peu à peu dans le temps. Finalement, les animaux redeviennent hypersensibles.

Comment expliquer cet état ? Théoriquement, ce n'est pas une resensibilisation. L'appoint que nous fournit l'anatomie pathologique va éclairer cette question en montrant que l'ingestion continue d'albumine a créé des lésions hépatiques permanentes. Le foie devient insuffisant dans sa fonction protéopéxique. Nous avons déjà vu qu'à ce moment l'intestin porte

des dégâts superficiels et que le foie est également touché partiellement autour des veines sus-hépatiques. La résistance soit générale, soit locale, a fléchi et la fonction anti-toxique est profondément touchée.

Chez ces cobayes on peut provoquer un choc protéidique direct même sans adjonction d'une substance protéique étrangère. Il suffit de les laisser jeûner quelques heures et puis d'ajouter de la bile simplement au repas ordinaire. Alors, dès les premières ingestions, les phénomènes de choc éclatent.

On peut aussi explorer leur fonction anti-toxique hépatique par l'action d'un corps toxique. L'intoxication strychnique poursuivie dans ce lot pendant quelques mois nous a montré que la dose mortelle suivait fidèlement l'accroissement ou la diminution de cette fonction. Au début, quand ils étaient devenus réfractaires au sérum, la dose mortelle parentérale était de 1,6 milligramme de strychnine pour 100 grammes de cobaye vivant (lors que les sujets neutres succombent à une dose de 0,50 à 0,65 milligramme par 100 grammes). Arrivés au terme de cette anaphylaxie chronique, quand ils étaient redevenus hypersensibles, nous leur avons administré de la strychnine par voie digestive. Les animaux succombaient à une dose inférieure à 2 milligrammes par 100 grammes. Cette différence permet de juger quel changement s'est produit.

La sensibilisation digestive provoque également une sensibilisation générale. Nous l'avons vu sur les sujets préparés per os et choqués par injection. Dans certains lots préparés et choqués par la voie digestive, nous avons gardé quelques cobayes. Après quelques

semaines de repos, c'est en vain que nous essayions de les resensibiliser en injection. C'est que l'état anaphylactique persiste. Malheureusement, nous n'avons pas creusé plus avant cette question.

Il y a un autre point sur lequel nous reviendrons sûrement. Il s'agit de l'influence saisonnière et de la taille ou de l'âge des cobayes. Certains auteurs ont déjà fait des remarques à ce propos. Richet fils et Saint-Girons ont eu des résultats différents d'une saison à l'autre. De même Nobécourt a fait des observations semblables pour le poids des cobayes. L'un comme l'autre, ces deux points méritent d'être repris et étudiés à fond. Nous-même nous nous sommes rendu compte que les cobayes d'un poids excessif (environ 700 grammes) se laissent difficilement préparer et choquer. D'autre part, M. Maignon a poursuivi des expériences sur l'intoxication aux corps gras et aux albumines des rats blancs et a trouvé des résultats variables en hiver et en été. Ses expériences sont intéressantes parce qu'il étudiait également cette intoxication par la voie digestive.

La phyto-anaphylaxie devra être poursuivie. Les recherches dans cette voie ne sont pas nombreuses : Wells et Osborne, Raubitscheck; Roch et Saloz et Pagniez ont apporté des observations cliniques.

L'anti-anaphylaxie s'obtient aisément. Mais la plupart du temps il s'agit d'une simple préservation temporaire. Besredka a réalisé par voie rectale la préservation contre le choc sériqué en donnant un lavement au sérum. Le même auteur a pu désensibiliser des cobayes anaphylactisés au lait en leur faisant

ingérer du lait. Lui encore et en se servant de l'ovalbumine administrée par la voie buccale, a pu réaliser la protection contre le choc à condition de laisser un intervalle entre les deux opérations d'au moins deux jours.

De même, M. Richet a observé le même phénomène sur le chien. Il fait manger de la crépitine à deux reprises à un chien. La seconde ingestion détermine quelques légers accidents de prurit, mais si deux jours après cette seconde ingestion on lui injecte la même substance, l'animal ne réagit presque pas. Cette ingestion de crépitine donne naissance à une forte leucocytose.

Nous employons indifféremment les termes : anti-anaphylaxie, désensibilisation, désanaphylaxie, skeptophylaxie, etc... L'usage veut ainsi, mais au fond il s'agit de choses différentes.

La vraie désensibilisation, c'est-à-dire le retour à l'état antérieur neutre, n'est pas possible. On peut immuniser l'animal. On peut le préserver par un moyen ou par un autre temporairement contre le choc. Les moyens d'éviter le choc anaphylactique sont les mêmes que pour éviter le choc protéique.

La skeptophylaxie n'est pas spécifique non plus.

La désensibilisation n'est autre chose qu'une insensibilité temporaire. Toutes ces méthodes donnent des résultats irréguliers.

Pour les obtenir, on met en œuvre divers moyens : par exemple, la skeptophylaxie agit par le mécanisme d'un choc mineur qui protège contre un choc plus considérable. En particulier, l'anti-anaphylaxie diges-

tive est possible. Ces modalités, tantôt temporaires, tantôt plus durables, dépendent des moyens employés. Une petite dose administrée au préalable ne fait que de la skeptophylaxie. En l'espèce, nous avons eu les meilleurs résultats en donnant, au moins 30 minutes avant le repas d'épreuve, un autre petit repas contenant une petite quantité d'antigène déchainant et de bile.

L'immunité peut succéder à la sensibilité exagérée, mais l'animal ne peut pas être désensibilisé, c'est-à-dire récupérer son état neutre.

Les cuti-réactions sont également un moyen commode de désensibilisation. La spécificité, ici comme dans le choc, n'est pas absolue.

On peut faire de la préservation directe ou croisée en se servant de la même substance à laquelle on va provoquer le choc ou bien en en prenant une autre. On a intérêt à se servir de l'antigène spécifique parce qu'ainsi on obtient une préservation plus sûre. En règle générale, ici comme pour le déchainement du choc, la valeur antigénique choquante entre en ligne de compte la première. Il est bien plus difficile de préserver contre un choc dont l'agent est bien actif que contre une substance dont le pouvoir déchainant est moins fort. On peut employer la méthode de Besredka à de petites doses progressivement croissantes. Dans ce cas, au cours du traitement, on peut constater quelques légers accidents. Nous avons obtenu le meilleur résultat dans la série où nous avons administré de jour en jour d'abord une dilution d'antigène, ensuite l'antigène pur et enfin du mélange

antigène-bile. Ces cobayes ainsi traités, éprouvés et rééprouvés après ce traitement, n'ont jamais réagi par le choc. Quelques semaines plus tard, nous avons pu les resensibiliser et alors seulement les choquer. La prévention réalisée par un de ces moyens a une durée limitée à quelques jours. Très nette pendant 48 heures, elle s'atténue de plus en plus. Une vingtaine de jours après le traitement, les cobayes sont susceptibles d'être choqués d'une façon atténuée. L'injection parentérale procure également une préservation provisoire, mais en pratique elle vaut moins que l'ingestion. Dans ce dernier cas, on fait appel non pas seulement au processus général de défense, mais on agit encore en plus localement en sollicitant les moyens de défense locaux. Les deux actions combinées donnent les meilleurs résultats.

Le diagnostic est en général malaisé. On peut avoir recours à des procédés différents. On peut déceler la présence d'antigène dans les humeurs par la constatation des précipitines, par la recherche de l'albuminurie spécifique, mais ce sont là des procédés d'investigation trop compliqués. Le moyen le plus simple est la cuti-réaction, à la portée de tout le monde. Malheureusement, elle se montre souvent négative. D'autres inconvénients se rattachent à son emploi : Richet fils, en pratiquant des cuti-réactions chez des sujets sensibles, a déclenché involontairement un léger choc. Nous l'avons pratiquée plusieurs fois sans succès. Tout récemment, M. Verdier, dans sa thèse, a préconisé la transmission passive d'anaphylaxie. Person-

nellement, il a eu des succès et même grâce à elle il a pu vérifier quelques diagnostics hésitants. Pour notre compte, toutes nos tentatives ont abouti à l'échec. Il se peut que nos cobayes sensibilisés entéralement ne le sont pas assez pour que leur sérum confère à un sujet neuf l'hypersensibilité. D'autre part, nombreux auteurs, en traitant plus particulièrement ce point, disent que ce n'est pas une chose courante. Si on la pratique, on doit observer certaines précautions, notamment injecter aux cobayes neutres une dose suffisante de sérum sensibilisé (de 3 à 5 cc.) et pour pratiquer l'épreuve de déchaînement il faut attendre une vingtaine d'heures. Enfin, il faut toujours se rappeler que dans ce cas les accidents ne se déchaînent pas obligatoirement dans les minutes suivant l'injection. Bien souvent, le cobaye soumis à l'épreuve ne présente d'accidents que tardivement et meurt après quelques heures. Enfin, il y a encore l'anaphylaxie in vitro. Cette recherche est délicate et exige beaucoup de précautions et un outillage convenable. Nous l'avons pratiquée sur quelques sujets. Un seul cobaye a succombé après l'injection intracérébrale du mélange sérum sensibilisé-antigène. Nous l'avons trouvé mort dans la soirée et n'avons pas vu s'il a présenté des accidents anaphylactiques.

Nous avons conservé deux petits cobayes nés d'une mère en anaphylaxie chronique. Lorsqu'ils ont atteint une taille suffisante, nous les avons éprouvés comme d'ordinaire. Ils n'étaient pas sensibles.

Certaines de nos expériences ont porté sur des antigènes non protéiques. Avec le glucose, nous n'avons

pu créer une sensibilité secondaire. Par contre, l'huile d'olive nous a fourni une série de résultats positifs. Ceci n'est pas une nouveauté. F. de Gaspari a eu des résultats positifs par la voie parentérale en se servant comme réactif du cobaye et du lapin (1).

Des médicaments, comme la quinine et l'antipyrine, sont capables de provoquer une hypersensibilité acquise. Les cas d'intolérance à ces deux médicaments pullulent dans la littérature médicale. La thèse de Vielle et le cas de Héron et Saint-Girons en donnent de beaux exemples. Crüveilhier a réalisé l'anaphylaxie expérimentale à l'antipyrine. Il a même pu réaliser l'anaphylaxie passive du lapin au cobaye neuf et même a vu que la méthode de Besredka pouvait être mise en œuvre contre le choc à l'antipyrine. Bruck a rapporté autrefois une observation très curieuse d'un médecin qui était intolérant à l'antipyrine. Avec son sérum, il a transmis aux cobayes l'anaphylaxie passive à l'antipyrine, bien que ce médecin n'ait point absorbé de ce médicament depuis 16 an. L'huile d'olive est la plus active de ces substances. Les cobayes témoins préparés à une peptone ont réagi à l'ingestion seconde d'huile ou des médicaments par un choc léger mais existant. Bien entendu, nous avons étudié au préalable la toxicité propre de ces médicaments et n'avons pas atteint la dose toxique dans l'expérience.

Ces faits réveillent la vieille discussion qui existe entre les partisans d'anaphylaxie et d'idiosyncrasie.

(1) J. DE GASPARI, « Anafilassi sperimentale attiva e passiva con olii grezzi o vergini » *Pathologica* N° 340 page 49, 15 Juin 1923.

Pour les uns, il s'agit d'un même état, pour les autres, il y a là deux phénomènes distincts. Cette délimitation est plus ou moins artificielle et arbitraire et on a établi des cadres purement théoriques. Aux partisans de la thèse anaphylactique, on fait le reproche qu'on ne peut transmettre passivement l'idiosyncrasie de l'homme aux cobayes. Tout récemment Hirszfeld a réussi de transmettre, par une autre technique et d'homme à homme, cette sensibilité particulière. Il injecte dans le derme d'un sujet sain le sérum d'un individu qui offre cette sensibilité anormale. Quelques minutes plus tard, il pratique à ce niveau une cuti-réaction à la substance incriminée. Ainsi, il a obtenu plusieurs résultats positifs.

Pour nous, nous estimons qu'il y a lieu de réunir dans le même cadre nosographique les trois ordres de phénomènes étiquetés « intolérance », « idiosyncrasie » et « anaphylaxie ». Il paraît bien probable que ce ne sont là que des degrés différents d'une même sensibilité.

Conclusions

I. — L'expérimentation permet d'étudier sur le cobaye toutes les modalités de l'Anaphylaxie Digestive, c'est-à-dire les accidents produits par une seconde ingestion d'une substance dont la première ingestion était inoffensive dans les conditions habituelles.

II. — Elle conduit à n'envisager les chocs anaphylactiques digestifs que comme une variété de chocs consécutifs à l'introduction digestive d'antigènes protéiques, hydrocarbonés et de quelques cristalloïdes, et à élargir le cadre nosographique de l'Anaphylaxie Digestive en y classant également les chocs primaires dus à une première ingestion protéique.

III. — L'Anaphylaxie Digestive dans cette conception plus vaste s'obtient aussi bien avec des produits albuminoïdes naturels qu'avec leurs produits de digestion artificielle. D'autres corps non protéiques sont, quoique à un moindre degré, capables de déterminer également cette hypersensibilité acquise secondaire.

IV. — Il existe des différences notables dans le pou-

voir sensibilisant et choquant des diverses protéines dont l'action n'est pas strictement spécifique. On peut ainsi établir une échelle d'activité anaphylactogène.

V. — L'adjonction d'une bile hétérologue à l'alimentation, favorise dans l'Anaphylaxie Digestive, la sensibilisation et le déchaînement en agissant sur la muqueuse intestinale, qui ainsi devient plus perméable aux protéines alimentaires.

VI. — Le syndrome du choc anaphylactique digestif ou du choc primaire est celui de l'Anaphylaxie mineure, avec prédominance des phénomènes cutanés (urticaire, prurit), comme cela s'observe en clinique humaine.

VII. — L'administration prolongée de la substance étrangère fait succéder un état d'immunité à l'état d'hypersensibilité.

VIII. — La muqueuse intestinale et le foie possèdent un rôle naturel de protection envers les divers antigènes pénétrant par l'intestin. Les altérations cytologiques et les perturbations fonctionnelles de ces organes jouent un rôle de premier plan dans l'évolution de l'Anaphylaxie Digestive.

IX. — L'Anti-anaphylaxie Digestive réalise, soit une préservation temporaire banale et non spécifique, soit une résistance durable selon les moyens mis en œuvre. Ces deux modes de préservation ne sont pas strictement spécifiques.

X. — L'expérimentation montre que l'idiosyncrasie,

intolérance et anaphylaxie ne sont que les expressions variées d'un même état d'hypersensibilité. Le mécanisme des accidents est identique dans les trois cas, le diagnostic clinique différentiel est presque toujours impossible en dehors des anamnésiques. Il n'y a donc pas lieu de les différencier au point de vue théorique et doctrinal.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ARLOING.

Pour le Doyen, l'Assesseur,
ROQUE.

Vu et permis d'imprimer ;

Lyon, le 21 Mai 1926.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

I) Ouvrages Généraux sur l'Anaphylaxie :

1. M. ARTHUS. — *De l'Anaphylaxie à l'Immunité*. 1 vol. Masson, édit. Paris, 1924. (Bibliographie de ses travaux.)
2. A. BESREDKA. — *Anaphylaxie et Antianaphylaxie*. 1 vol. Masson, édit. Paris, 1917. (Bibliographie de ses travaux.)
3. J. BORDET. — *Traité de l'Immunité dans les Maladies infectieuses*. 1 vol. Masson, édit. Paris, 1920.
4. W. KOPACZEWSKI. — *Théorie et Pratique des Colloïdes en biologie et en médecine*. 1 vol. Doin, édit. Paris, 1923.
5. A. LUMIÈRE. — *Le problème de l'Anaphylaxie*. 1 vol. Doin, édit. Paris, 1924. (Bibliographie de ses travaux.)
6. M. PÉHU. — *L'Antianaphylaxie*. (Rapport au XV^e Congrès français de Médecine. Strasbourg, X-1921.) Volume des rapports, page 333.
7. E. PESCI. — *Forme anafilattiche*. 1 vol. Milano, 1922. (Bibliographie abondante.)
8. Ch. RICHET. — *L'Anaphylaxie*. 1 vol. Alcan, édit. Paris, 1923. (Bibliographie très importante.)
9. F. WIDAL, P. ABRAMI et PASTEUR VALLERY-RADOT. — *L'Antianaphylaxie*. (Etude générale. Pathogénie.) (Rapport au XV^e Congrès français de Médecine. Strasbourg, X-1921.) Volume des rapports, page 269.

II) Publications concernant l'Anaphylaxie Digestive :

1. C. ACHARD et C. FLANDIN. — Diagnostic de l'Anaphylaxie humaine par l'épreuve de l'anaphylaxie passive provoquée chez le cobaye. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 73, page 419, 1912.
2. F. ARLOING et L. LANGERON. — Les Chocs en Pathologie et en Expérimentation. Considérations sur les phénomènes de déséquilibre brusque vago-sympathique. *Journal de Médecine de Lyon*, n° 84, page 389, 1923.
3. F. ARLOING et L. LANGERON. — Anaphylaxie digestive expérimentale. Sensibilisation et déchaînement du choc par voie digestive chez le cobaye. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 89, page 1293, 1923.
4. F. ARLOING, L. LANGERON et B. SPASSITCH. — Réalisation d'un choc protéique direct par la voie digestive, en dehors de la sensibilisation anaphylactique. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 90, page 1243, 1924.
5. F. ARLOING, L. LANGERON et B. SPASSITCH. — Reproduction expérimentale de l'anaphylaxie digestive à l'aide de diverses protéines animales. Ses particularités. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 90, page 1245, 1924.
6. F. ARLOING, L. LANGERON et B. SPASSITCH. — Anaphylaxie digestive expérimentale du cobaye par des produits de digestion de légumineuses et par des mélanges de diverses peptones animales. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 90, page 1433, 1924.
7. F. ARLOING, L. LANGERON et B. SPASSITCH. — Désensibilisation dans l'anaphylaxie digestive expérimentale du cobaye. Son mécanisme : skeptophylaxie ou désanaphylaxie vraie. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 90, page 70, 1924.

8. F. ARLOING, L. LANGERON et B. SPASSITCH. — Etude expérimentale de l'Anaphylaxie et de l'Antianaphylaxie digestives. *Journal de Médecine de Lyon*, n° 148, page 113, 5 mars 1926.
9. F. ARLOING, R. NOEL, J.-F. MARTIN et B. SPASSITCH. — Etude histologique du foie et de l'intestin dans l'Anaphylaxie digestive expérimentale du cobaye. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 93, page 528, 1925.
10. BARBIER. — Anaphylaxie par le lait de vache chez le nourrisson. *Archives de Médecine des Enfants*, n° 7, page 499, juillet 1910.
11. L. BARNATHAN. — De l'Anaphylaxie alimentaire. Etude clinique et expérimentale. *Thèse inaugurale*, n° 185, Paris 1910-11.
12. L. BERNARD, R. DEBRE et R. PORAK. — Présence dans le sang de l'albumine hétérogène après l'ingestion de viande crue. *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, page 971, novembre 1912.
13. A. BESREDKA. — Comment peut-on combattre l'Anaphylaxie. *Annales de l'Institut Pasteur*, tome 21, page 950, 1907.
14. A. BESREDKA. — Du traitement préventif de l'Anaphylaxie (Antianaphylaxie). Revue in *Bulletin de l'Institut Pasteur*, page 721, 1909.
15. A. BESREDKA. — Anaphylaxie lactique. *Annales de l'Institut Pasteur*, page 166, 1909.
16. A. BESREDKA. — Antianaphylaxie par la voie digestive. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 70, page 203, 1911.
17. G. BILLARD. — Hippophagie et Anaphylaxie au sérum de cheval. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 73, page 462, 1912.
18. H. BITH. — L'Anaphylaxie alimentaire. *Bulletin général de Thérapeutique*, page 625, tome 12, 1920.
19. Mlle BOUTEIL. — Etude sur l'Anaphylaxie. Des voies d'introduction des substances anaphylactisantes. *Thèse inaugurale*, n° 480, Paris 1909-10.

20. C. BRUCK. — Weitere Untersuchungen über des Wesen der Arzneiexantheme. *Berlin. Klinische Wochenschrift*, page 1929, octobre 1910.
21. B. BUSSON et N. OGATA. — Existe-t-il des relations entre les idiosyncrasies de l'homme et l'anaphylaxie expérimentale des animaux. *Wiener Klinische Wochenschrift*, tome 37, n° 34, août 1924.
(Analyse : *Presse Médicale*, N° 94, page 205, 1924.)
22. W. BUETTNER. — Serologische Lehre der Verdauung. *Wiener Klinische Wochenschrift*, page 125, 1913.
23. J. CASTAIGNE et F.-X. GOURAUD. — Anaphylaxie et intoxication alimentaire. *Journal Médical Français*, page 413, 15 septembre 1910.
24. C. CHAMPY. — Recherches sur l'absorption intestinale. *Thèse inaugurale*, n° 356, Paris 1910-11.
25. M. CHIRAY. — Des effets produits sur l'organisme par l'introduction de quelques albumines hétérogènes. *Thèse inaugurale*, n° 55, Paris 1906-07.
26. V. CORDIER. — Anaphylaxie alimentaire et crises d'asthme. *Archives des Maladies de l'Appareil digestif et de la Nutrition*, page 287, octobre 1919.
27. V. CORDIER. — L'Anaphylaxie alimentaire. *Journal de Médecine de Lyon*, page 113, n° 3, février 1920.
28. W. A. COLLIER. — Die alimentäre Anaphylaxie in ihren Verhältnis zu den Autointoxikationen. *Deutsch. Med. Wochenschrift*, page 1333, 1920.
29. A. DAUGUET. — Etude sur la physiologie de la bile. *Thèse inaugurale*, n° 254, Paris 1906-07.
30. DUPÉRIÉ et BELOT. — Foie de l'enfant au cours de la maladie sérique. *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, tome 14, n° 9, 2 mars 1924.
31. G. FINIZIO. — Anafilassi familiare per latte di mucca. Tentativo di terapia anti-anafilattica. *Pediatra*, page 641, n° 19, 1911.
32. C. FLANDIN et TZANCK. — Diagnostic de l'Anaphylaxie alimentaire aux moules par l'épreuve de l'anaphylaxie passive provoquée chez le cobaye. *Compte rendu de la Société de Biologie*, page 945, tome 74, 1913.

33. A. GOUGET et D. THIBAUT. — Altérations hépatiques consécutives aux injections répétées de divers liquides organiques. *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, tome 23, n° 6, page 635, 1911.
34. D. GRINEFF. — De l'Antianaphylaxie par la voie buccale. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 72, page 344, 1912.
35. K. HAJOS. — Untersuchungen über stomachale und rectale Sensibilisierung. *Zeitschrift für Klin. Med.*, page 309, janvier 1924.
36. J. HERAN et SAINT-GIRONS. — Un cas d'Anaphylaxie à la quinine chez un paludéen. Intolérance absolue et urticaire. Antianaphylaxie par voie buccale. Guérison. *Paris Médical*, page 161, n° 34, août 1917.
37. HIRSZFELD et PROKOPOWICZ-WIERZBOWSKA. — Etude expérimentale sur le mécanisme de l'idiosyncrasie. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 91, page 1295, 1924.
38. HUTINEL. — Intolérance pour le lait et anaphylaxie chez le nourrisson. *La Clinique*, page 227, n° 15, avril 1908.
39. A. JACQUELIN et Ch. RICHET Fils. — Reproduction expérimentale des symptômes d'anaphylaxie alimentaire chez l'homme, au moyen de la cuti-réaction. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 84, page 18, 1921.
40. K. KASSOWITZ. — Versuch einer Sensibilisierung gegen Kuhmilchcasein auf enteralem Wege. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* (V. orig.), page 75, 1912.
41. KONSTANSOFF. — Le rôle de l'inanition dans l'Anaphylaxie. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 72, page 263, 1912.
42. W. KOPACZEWSKI. — Anaphylaxie alimentaire et sa thérapeutique. *Compte rendu de l'Académie des Sciences*, tome 172, page 1386, 1921.
43. Guy LAROCHE, Ch. RICHET Fils et F. SAINT-GIRONS. — Anaphylaxie alimentaire lactée. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 70, page 169, 1911.

44. Guy LAROCHE, Ch. RICHEL Fils et F. SAINT-GIRONS. — Anaphylaxie alimentaire lactée (Etude expérimentale). *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, tome 23, n° 6, page 463, 1911.
45. Guy LAROCHE, Ch. RICHEL Fils et F. SAINT-GIRONS. — Anaphylaxie alimentaire aux œufs. (Communication au XIII^e Congrès de Médecine, Paris, octobre 1912). Page 114, du 2^e volume des *Comptes rendus du Congrès*, Masson, édit., Paris, 1913.
46. Guy LAROCHE, Ch. RICHEL Fils et F. SAINT-GIRONS. — L'Anaphylaxie alimentaire. *Gazette des Hôpitaux*, n° 140, page 1969, décembre 1912.
47. Guy LAROCHE, Ch. RICHEL Fils et F. SAINT-GIRONS. — Anaphylaxie et immunité alimentaires expérimentales à l'ovalbumine. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 74, page 87, 1913.
48. Guy LAROCHE, Ch. RICHEL Fils et F. SAINT-GIRONS. — Anaphylaxie alimentaire aux œufs (Etude expérimentale). *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, tome 26, n° 1, page 51, 1914.
49. Guy LAROCHE, Ch. RICHEL Fils et F. SAINT-GIRONS. — L'Anaphylaxie alimentaire. *Paris Médical*, page 485, n° 20, avril 1914.
50. Guy LAROCHE, Ch. RICHEL Fils et F. SAINT-GIRONS. — L'Anaphylaxie alimentaire. Un volume (in collection « Les Actualités Médicales »), Baillière éditeur, Paris, 1919.
51. Guy LAROCHE, Ch. RICHEL Fils et F. SAINT-GIRONS. — L'Anaphylaxie alimentaire. Etat actuel de la question. *Bulletin Médical*, page 625, juillet 1920.
52. LENOIR, Ch. RICHEL Fils et RENARD. — Phénomènes généraux anaphylactiques par cuti-réaction. *Société Médicale des Hôpitaux*, Paris (Séance du 29 juillet 1921).
53. E. LESNE. — Anaphylaxie aux lentilles. *Société de Pédiatrie* (Séance du 12 juin 1925), Paris.

54. E. LESNÉ et L. DREYFUS. — De l'influence de la voie d'introduction de la substance anaphylactisante sur la production du phénomène anaphylactique. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 68, page 1072, 1910.
55. E. LESNÉ et L. DREYFUS. — Sur la réalité de l'anaphylaxie par les voies digestives. Rôle de l'acide chlorhydrique, du suc gastrique et du suc pancréatique. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 71, page 136, 1911.
56. E. LESNÉ et L. DREYFUS. — Influence de la diète sur l'anaphylaxie. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 71, page 153, 1911.
57. E. LESNÉ et L. DREYFUS. — L'Anaphylaxie alimentaire. *Bulletin Médical*, page 59, janvier 1912.
58. E. LESNÉ et L. DREYFUS. — Des conditions de production de l'Anaphylaxie alimentaire. (Communication au XIII^e Congrès Français de Médecine, Paris, octobre 1912.) Page 106, du 2^e volume des *Comptes rendus du Congrès*, Masson éditeur, Paris 1913.
59. E. LESNÉ et L. DREYFUS. — L'Anaphylaxie alimentaire. *Journal Médical Français*, tome 7, N^o 1, page 5, janvier 1913.
60. E. LESNÉ et M. LEVY. — Accidents anaphylactiques (maladie de Quincke) survenus à la suite d'ingestion de viande crue de cheval. *Société de Pédiatrie* (Séance du 8 juillet 1924).
61. E. LESNÉ et MAIN. — Forme grave d'Anaphylaxie alimentaire aux lentilles. *Société de Pédiatrie* (Séance du 19 juin 1923).
62. G. LINOSSIER. — L'Anaphylaxie alimentaire. *Hygiène* (Paris), n^o 46, tome IV, octobre 1913.
63. M. LÆPER et M. MARCHAL. — Leucopédèse gastrique et intoxication digestive. *Presse Médicale*, n^o 93, page 1537, novembre 1925.
64. W. T. LONGCOPE. — The relationship of chronic protein intoxication in animals to anaphylaxis. *Journ. Exper. Med.* (Lancaster), tome 22, page 793, 1915.

65. MAKAROFF. — De l'Anaphylaxie alimentaire. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 89, page 286, 1923.
66. M. MARCHAL. — La Leucopédèse gastrique. Un volume, Dezin, édit., Paris, 1925.
67. A.-B. MARFAN. — Intolérance de certains nourrissons au lait de vache. *Le Nourrisson*, page 321, n° 6, novembre 1918.
68. A.-B. MARFAN. — Affections des voies digestives dans la première enfance. Un volume, Masson éditeur, Paris 1923.
69. A.-B. MARFAN et R. TURQUETY. — Les injections sous-cutanées de lait dans le traitement de certaines affections du premier âge. *Paris Médical*, page 377, novembre 1925.
70. NATHAN. — Anaphylaxie alimentaire par insuffisance pancréatique. *Bulletin Médical*, page 59, 1920.
71. P. NOBECOURT. — Recherches sur l'action du blanc d'œuf de poule cru introduit dans le tube digestif du lapin. *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, tome XI, n° 5, page 836, 1908.
72. Ph. PAGNIEZ. — Troubles et maladies déterminés par l'Anaphylaxie (in « Nouveau Traité de Médecine » de G.-H. ROGER, F. WIDAL et P. TEISSIER, VII^e fascicule). Un volume, Masson éditeur, Paris 1924.
73. Ph. PAGNIEZ. — L'Antianaphylaxie. Ses applications cliniques et thérapeutiques. *Journal Médical français*, page 98, mars 1922.
74. Ph. PAGNIEZ et F. COSTE. — Urticaire géante par ingestion de pain. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 10 octobre 1924.
75. Ph. PAGNIEZ et PASTEUR VALLERY-RADOT. — Etude physiopathologique et thérapeutique d'un cas d'urticaire géante. Anaphylaxie et antianaphylaxie alimentaire. *Presse Médicale*, N° 65, page 529, 23 novembre 1916.
76. Ph. PAGNIEZ et PASTEUR VALLERY-RADOT. — Antianaphylaxie digestive. *Annales de Médecine*, tome VIII, n° 4, page 303, 1920.

77. Ph. PAGNIEZ et PASTEUR VALLERY-RADOT. — Nouvelles observations d'antianaphylaxie digestive. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 3^e série, N° 44, page 459. Juin 1919.
78. Ph. PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT et J. HAGUENAU. — Succession des crises d'urticaire, d'asthme et de grande anaphylaxie chez un jeune homme sensibilisé à l'ovalbumine. Etude clinique et biologique. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, III^e série, volume 45, page 1077, Paris 1921.
79. Ph. PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT et NAST. — Anaphylaxie et antianaphylaxie alimentaire. *Presse Médicale*, novembre 1916 et avril 1917.
80. PASTEUR VALLERY-RADOT et BARRIEN. — Sensibilisation au pain. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 10 octobre 1924.
81. M. PÉHU et BERTOYE. — Sur l'Anaphylaxie lactée. *Le Lait*, N° 7 et 8, pages 340 et 391, 1922.
82. E. PESCI. — Anfilassi alimentare et fermenti d'Abderhal-den in cavi alimentate per qualche giorno o ova et crusca. *Giornale di R. Accad. di Med. di Torino*, 4^e série, volume 20, page 390, 1914.
83. E. PESCI. — Problemi di anafilassi alimentare. *Ibidem*, page 393.
84. PIERRET et CRAMPON. — De l'action empêchante du jeûne sur le choc sur les animaux préparés. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 89, page 1282, 1923.
85. J. RAMÉRY. — Asthme essentiel et anaphylaxie alimentaire. *Thèse inaugurale*, n° 216, Lyon 1919-20.
86. RAUBITSCHCK. — Zur Kenntnisse der Immun-antiphytalbumine. *Wiener Klinische Wochenschrift*, n° 50, page 1754, 1909.
87. Ch. RICHET. — Accroissement général de la sensibilité aux poissons chez les animaux anaphylactisés. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 68, page 820, 1910.
88. Ch. RICHET. — L'Anaphylaxie alimentaire. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 70, page 44, 1911.

89. Ch. RICHET. — Immunité, antianaphylaxie et leucocytose après l'ingestion. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 70, page 252, 1911.
90. Ch. RICHET. — De l'Anaphylaxie alimentaire par la crépitine. *Annales de l'Institut Pasteur*, page 580, août 1911.
91. Ch. RICHET. — Réaction leucocytaire, digestion, intoxication, immunité. *Presse Médicale*, page 54, juillet 1913.
92. Ch. RICHET. — De la durée prolongée dans l'anaphylaxie alimentaire. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 72, page 944, 1912.
93. Ch. RICHET FILS. — Les gastro-entérites d'origine anaphylactique. *Progrès Médical*, n° 6, page 192, fév. 1926.
94. ROCH et SALOZ. — Idiosyncrasie à la farine de lin. *Société Médicale des Hôpitaux*, Paris, 16 juin 1921.
95. ROCH et SCHIFF. — Crises asthmatiques par idiosyncrasie à la pomme de terre. *Société Médicale des Hôpitaux*, Paris, 16 juin 1921.
96. G.-H. ROGER. — Physiologie normale et pathologique du Foie. Un volume, Masson éditeur, Paris 1922.
97. M.-J. ROSENAU et J.-F. ANDERSON. — Further studies upon hypersusceptibility and immunity. *Journal of Med. Research*, n° 16, page 381, 1907.
98. SALÈS, DEBRAY et VERDIER. — Anaphylaxie au lait de vache chez deux jumeaux eczémateux : transmission de l'anaphylaxie passive au cobaye positive. *Société de Pédiatrie* (séance du 18 décembre 1923).
99. SALÈS et VERDIER. — Diagnostic d'anaphylaxie du nourrisson au lait de vache. *Le Nourrisson*, page 242, juillet 1924.
100. A. SCHITTENHEIM et W. WEICHARDT. — Ueber zelluläre Anaphylaxie, Enteritis, Conjunctivitis und Rhinitis anaphylactica (Heufieber) und deren sogenannte spezifische Heilung. *Deutsche Med. Wochenschrift*, page 867, 1911.
101. P. VERDIER. — Du diagnostic de l'Anaphylaxie au lait de vache chez le nourrisson. *Thèse inaugurale*, n° 232, Paris 1923.

102. A. WEILL et BAUMEL. — Néphrite anaphylactique guérie par désensibilisation. *Société de Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier* (séance du 9 mars 1923).
 103. E. WEILL. — Intolérance pour le lait chez le nourrisson. Ses rapports avec l'anaphylaxie. Tentative de traitement par l'injection sous-cutanée de lait. *Journal de Médecine de Lyon*, page 89, n° 3, février 1920.
 104. WEILL-HALLE. — L'Anaphylaxie lactée. *Le Nourrisson*, page 75, mars 1914.
 105. H.-G. WELLS et T.-B. OSBORNE. — The biological reactions of the vegetable proteins I Anaphylaxis. *Journal of Infect. Diseases. Chicago*, page 66, 1911.
 106. F. WIDAL, P. ABRAMI et J. LERMOYEZ. — Anaphylaxie et Idiosyncrasie. *Presse Médicale*, n° 18, page 189, mars 1922.
 107. M. ZOLOG. — Action de l'absence de vitamine C sur l'Anaphylaxie. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 91, page 215, 1924.
 108. T. SILVESTRI. — Anafilassia alimentare. *Gazz. degli Ospit.*, Milano, page 329, tome 33, 1912.
 109. SILVESTRI. — Anafilassia et Idiosyncrasia Pathologica, page 271, tome IX, 1917.
-

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos ,	11
Introduction	15
Première Partie.— Définition et Historique	19
Deuxième Partie.— Recherches personnelles	29
Troisième Partie.— Considérations générales	79
Conclusions	97
Bibliographie	101
